

## **HAMMADDELER İÇİN İYİ DAĞITIM UYGULAMALARI KILAVUZU**

### **GİRİŞ**

Bu kılavuz, ürünlerde kullanılan hammaddelerin ithalatçıları ve dağıtımçılarına yönelik İyi Dağıtım Uygulamaları (GDP) hakkında rehber niteliği taşır. Bu kılavuz, İyi İmalat Uygulamaları Kılavuzu 2. Kısım'da belirtilen dağıtım kurallarını tamamlar.

Yeniden ambalajlama, yeniden etiketleme ve bölme işlemleri de dahil, hammaddeler ile ilgili tüm üretim faaliyetleri Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri Yönetmeliği ve İyi İmalat Uygulamaları Kılavuzu 2. Kısım gereklerine tabidir.

Bu kılavuz, Kurumca izinli/ruhsatlı ürünlerde kullanılan hammaddelerin dağıtımını için geçerlidir. Etkin madde; bir tıbbi ürünün üretiminde kullanılması amaçlanan ve ürünün üretiminde kullanıldığında, fizyolojik fonksiyonları geri kazandırmak, düzeltmek veya değiştirmek amacıyla farmakolojik, immünolojik veya metabolik bir etki üretmek veya tıbbi tanı koymak yönünden söz konusu ürünün etkin maddesi haline gelen herhangi bir madde veya maddeler topluluğudur.

Bu kılavuz kapsamında hammaddelerin dağıtımını; aracılık faaliyetleri hariç olmak kaydıyla hammaddelerin tedarik edilmesi, ithalatı, depolanması veya ihracatından oluşan tüm faaliyetleri içine alır.

Bu kılavuz, hammadde ara maddeleri için geçerli değildir.

Depolar bu kılavuz yayımlandığı tarihten itibaren 6 ay sonra kılavuz gerekliliklerine uymalıdır.

### **BÖLÜM 1- KALİTE YÖNETİMİ**

Depo; sorumlulukları, süreçleri ve risk yönetim ilkelerini belirleyen bir kalite sistemi geliştirir ve muhafaza eder. Kalite risk yönetimi süreç ve uygulamalarına ait örnekler İyi İmalat Uygulamaları Kılavuzu 3. Kısım ve Uluslararası Uyum Konferansı (ICH) Q9 Kalite Risk Yönetimi Kılavuzunda mevcuttur.

Kalite sistemi yetkin bir kadroyla ve uygun ve yeterli işyeri, donanım ve tesisler ile yeterli kaynaklarla donatılır. Kalite sistemi;

- (i) hammaddelerin, hammaddelere ilişkin GDP gerekliliklerine uygun bir biçimde tedarik edilmesini, ithal edilmesini, depolanmasını ve ihracatını,
- (ii) yönetim sorumluluklarının açıkça tanımlanmasını,
- (iii) hammaddelerin kabul edilebilir bir süre zarfında doğru alıcılara teslim edilmesini,
- (iv) kayıtların eş zamanlı üretilmesini,
- (v) belirlenmiş prosedürlerden sapılan tüm durumların belgelenmesini ve araştırılmasını,

(vi) sapmaların kalite risk yönetimi ilkelerine uygun olarak düzeltilmesi ve önlenmesi amacıyla genel olarak 'DÖF' olarak adlandırılan gerekli düzeltici ve önleyici eylemlerin gerçekleştirilmesini,

(vii) hammaddelerin depolanmasını ve dağıtımını etkileyebilecek değişikliklerin değerlendirilmesini sağlar.

## **BÖLÜM 2- PERSONEL**

Depo bir mesul müdür sorumluluğunda faaliyet gösterir. Mesul müdür uygun yetkinlik ve deneyime sahip olmasının yanı sıra GDP konusunda bilgili ve eğitimli olmalıdır.

Mesul müdür sorumluluklarını bireysel olarak yerine getirir ve kendisiyle sürekli olarak iletişim kurulabilmelidir. Mesul müdür, sorumluluklarını şahsen yerine getirmelidir. Mesul müdür görevlerini devredebilir ancak sorumluluklarını devredemez.

Mesul müdürün yazılı görev tanımında, sorumlulukları ile ilgili karar alma yetkisi açıklanır. Depo, mesul müdüre görevlerini yerine getirmesi için gerekli yetkiyi, kaynakları ve sorumluluğu verir.

Mesul müdür görevlerini, deponun GDP'ye uyum gösterebilmesini ve kamu hizmeti yükümlülüklerinin karşılanmasını sağlayacak şekilde yerine getirir.

Mesul müdür kalite yönetim sisteminin yerleştirilmesini, uygulanmasını ve sürdürülmesini sağlar.

Hammaddelerin dağıtım süreçlerinde rol alan tüm personelin sorumlulukları yazılı olarak belirlenir. Personel, hammaddelere ilişkin GDP gereklilikleri konusunda eğitilmiş olmalı, hammaddelerin doğru şekilde elleçlenmesi, depolanması ve dağıtımını sağlamak için gerekli yetkinlik ve deneyime sahip olmalıdır.

Personel, yazılı prosedürlere göre ve yazılı eğitim programıyla uyumlu, göreviyle ilgili başlangıç eğitimini ve devam eden ilgili eğitimleri alır.

Tüm eğitimlerin kaydı tutulur ve verilen eğitimlerin etkinliği periyodik olarak değerlendirilerek belgelenir.

## **BÖLÜM 3- DOKÜMANTASYON**

Dokümantasyon, kağıt üzerinde veya elektronik ortamda bulunan tüm yazılı prosedür, talimat, sözleşme, kayıt ve verilerden oluşur. Dokümantasyon kolayca erişilebilir/tekrar ulaşılabilir şekilde tutulur. Deponun bu kılavuz gerekliliklerine uyması ile ilgili tüm dokümantasyon talep edilmesi durumunda Kuruma sunulur.

Dokümantasyon, deponun faaliyetlerinin kapsamı konusunda yeterli derecede ayrıntılı ve personelin anladığı bir dilde olur. Açık, belirsizliğe mahal vermeyen bir dilde yazılır ve hata içermez.

Dokümanda yapılan tüm değişikliklere imza ve tarih atılır. Söz konusu değişiklikten sonra orijinal bilgiler okunacak şekilde kalır. Uygun görüldüğünde, değişikliğin nedeni de kaydedilir.

Her çalışanın, yürütülen görevler için gerekli tüm dokümanlara ihtiyaç halinde kolaylıkla erişilebilirliği sağlanır.

### **Prosedürler**

Hammaddelerin kalitesini etkileyen dağıtım faaliyetleri yazılı prosedürlerde tanımlanır. Bu faaliyetler teslimatların kabul ve kontrolü, depolama, deponun temizliği ve bakımı (haşere kontrolü de dahil olmak üzere), depolama koşullarının kaydedilmesi, tesisteki stokların ve nakil halindeki gönderilerin güvenliği, satılabilir stoktan ayırma, iade edilen hammaddeler ile ilgili işlemler, geri çekme vb. işlemleri içerebilir.

Prosedürler, mesul müdür tarafından onaylanır, imzalanır ve tarih atılır.

Geçerli ve onaylı prosedürlerin kullanıldığına dikkat edilir. Dokümanlar düzenli olarak gözden geçirilir ve güncel tutulur. Prosedürlerde versiyon kontrolü uygulanır. Bir dokümanın revize edilmesinden sonra, eski versiyonun yanlışlıkla kullanılmasını önlemek amacıyla bir sistem bulunur. Önceki veya artık kullanılmayan prosedürler çalışma istasyonlarından uzaklaştırılır ve arşivlenir.

### **Kayıtlar**

Kayıtlar açık ve anlaşılır olur, her operasyonun gerçekleştirildiği anda ve önemli tüm faaliyetlerin ve olayların izlenebilirliğini sağlayacak şekilde tutulur. Kayıtlar, ilgili oldukları hammadde partisinin son kullanma tarihinden sonra en az 1 yıl süreyle saklanır. Yeniden test etme tarihi bulunan hammaddelerde kayıtlar, söz konusu partinin bütünüyle dağıtımını gerçekleştirildikten sonra en az 3 yıl süreyle saklanır.

Her satın alma ve satış işlemine ait; satın alma veya tedarik etme tarihini, hammaddenin adını, parti numarasını ve teslim alınan veya tedarik edilen miktarını, eğer aynı değilse tedarikçinin ve orijinal üreticinin ya da nakliyat sağlayıcının ve/veya sevkiyat alıcısının isim ve adresini gösteren kayıtlar tutulur. Kayıtlar, hammaddenin tedarikçilerinin veya tedarik edildiği kişilerin belirlenebilmesi için, ürünlerin menşeinin veya varış yerinin izlenebilmesini sağlar. Muhafaza edilmesi ve mevcut olması gereken kayıtlar aşağıdakileri içerir:

- (i) tedarikçinin, orijinal üreticinin, nakliyat sağlayıcının ve/veya alıcının kimliği,
- (ii) tedarikçinin, orijinal üreticinin, nakliyat sağlayıcının ve/veya alıcının adresi,
- (iii) satın alma emirleri,
- (iv) konşimentolar, nakliye ve dağıtım kayıtları,
- (v) alındı belgeleri,
- (vi) hammaddenin adı,

- (vii) parti numarası,
- (viii) orijinal üreticinin olanlar da dahil olmak üzere analiz sertifikaları,
- (ix) yeniden test etme veya son kullanma tarihi.

#### **BÖLÜM 4- TESİSLER VE EKİPMANLAR**

Tesislerin kurulacağı bölgede faaliyet gösteren diğer iş kolları detaylı şekilde incelenir, ürünlerin depolanması ve dağıtımında ürün güvenliğine etkisi olabileceği öngörülen tesislerden uygun mesafelerdeki alanların, kurulum için seçilmesi tavsiye edilir.

Tesislere her mevsim koşullarında ulaşımın sağlanabilmesi için uygun fiziksel koşullarda arazi seçimi önemlidir.

Tesislerin faaliyet göstereceği arazilerde yapılacak çevre düzenlemelerinde, ürün özelliklerini etkilemeyecek şekilde bir düzenleme yapılması önemlidir.

Tesis ve ekipman, hammaddelerin doğru şekilde depolanmasına, kontaminasyona karşı korunmasına örneğin narkotik maddeler, yüksek hassasiyetli materyaller, farmakolojik etkisi veya toksisitesi yüksek maddeler vb. ve dağıtımını sağlamaya uygun ve yeterli olur. Yetkisiz erişimi önleyebilecek ölçüde uygun güvenlik tedbirleri alınır. Hammaddenin kalite özelliklerini garanti edebilmek için gereken izleme cihazları kalibre edilir. Ekipmanların kalibrasyonu, ulusal veya uluslararası bir ölçüm standardına göre izlenebilecek şekilde planlanır.

#### **BÖLÜM 5- OPERASYONLAR**

##### **Siparişler**

Hammaddeler yasal tedarik zinciri dahilinde temin edilir.

##### **Ürünlerin Teslim Alınması**

Hammaddeleri teslim almak için kullanılan alanlar, gönderiyi boşaltma işlemi sırasında mevcut hava koşullarına karşı korur. Teslim alma alanı depolama alanından ayrı olmalıdır. Teslimatlar, aşağıdakilerin kontrolünü sağlamak amacıyla teslim alma esnasında incelenir:

- (i) konteynerlerin hasarsız olduğu,
- (ii) tüm güvenlik mühürlerinin tahrifatsız şekilde mevcut olduğu,
- (iii) farklı olduğu takdirde tedarikçinin kullandığı isimlendirme ile firma içinde kullanılan ismin tutarlılığının kontrolü de dahil, etiketin doğru olduğu,
- (iv) analiz sertifikası gibi gerekli tüm bilgilerin mevcut olduğu,
- (v) hammaddenin ve gönderinin siparişe uygun olduğu.

Mührü bozulmuş, ambalajı hasarlı veya kontaminasyon olasılığında şüphe edilen hammaddeler fiziksel olarak ya da eşdeğer bir elektronik bir sistem kullanılarak karantinaya alınır ve nedenleri araştırılır.

Özel saklama koşullarına tabi hammaddeler (örneğin narkotik maddeler ve özel bir saklama sıcaklığı veya nem düzeyi gerektirenler vb.) tanımlanır ve yazılı talimatlara ve ilgili mevzuat hükümlerine uygun şekilde saklanır.

Deponun, kendisi tarafından tedarik veya ithal edilmiş hammaddede tahrifat yapıldığından şüphelenilmesi halinde, söz konusu maddeler fiziksel olarak veya eşdeğer bir elektronik bir sistem kullanılarak ayrılır ve Kuruma bilgi verilir.

Reddedilen maddeler, üretimde yetkisiz kullanımlarını ve sonradan dağıtımlarını önlemek için, karantinaya alınarak tespit ve kontrol edilir. İmha işlemlerinin kayıtları hemen erişilebilir olmalıdır.

### **Saklama**

Hammaddeler üretici tarafından belirtilen koşullarda (örneğin gerektiğinde kontrollü sıcaklık ve nem koşullarında) kontaminasyonu ve/veya karışmayı önleyecek şekilde saklanır. Saklama koşulları izlenir ve kayıtları tutulur. Bu kayıtlar, mesul müdür tarafından düzenli olarak gözden geçirilir.

Özel saklama koşullarının gerektiği durumlarda saklama alanı nitelendirilir ve belirtilmiş sınırlar dahilinde çalıştırılır.

Saklama tesisleri temiz olur; toz ve haşere içermez. Dökülme ve kırılmalara, mikroorganizmaların istilasına ve çapraz bulaşmaya karşı yeterli tedbirler alınır.

Stok rotasyonunu sağlayan bir sistem (örneğin 'son kullanma tarihi önce gelen önce çıkar' vb.) uygulanır, sistemin doğru şekilde çalıştığından emin olmak için düzenli ve sık aralıklarla kontroller gerçekleştirilir. Elektronik depo yönetim sistemleri valide edilir.

Son kullanma tarihi geçmiş hammaddeler fiziksel olarak ya da eşdeğer bir elektronik sistem kullanılarak, onaylı stoktan ayrılır ve sevkiyata çıkarılmaz.

Hammadde depolama ya da dağıtım işlemlerinin hizmet veren vasıtasıyla gerçekleştirilmesi durumunda depo, hizmet verenin doğru depolama ve nakliye koşullarını bilmesini ve bunlara uymasını sağlar. Hizmet alan ile hizmet veren arasında her bir tarafın görevlerini açıkça belirleyen yazılı bir sözleşme bulunur. Hizmet veren, sözleşme kapsamında kendisine verilen herhangi bir işi, hizmet alan düzenlemeleri önceden değerlendirmeden ve onaylamadan ve hizmet alan veya hizmet veren üçüncü tarafı denetlemeden önce, üçüncü taraflara devretmez.

### **Müşterilere teslimatlar**

Hammaddelerin yasal tedarik zinciri dahilinde dağıtımı yapılır.

Hammaddelerin nakliyesi, üretici tarafından belirtilen koşullarda ve kalitesini olumsuz etkilemeyecek biçimde yapılır. Hammaddelerin, partilerin ve konteynerlerin kimliği her zaman muhafaza edilir. Tüm orijinal konteyner etiketlerinin okunabilir halde kalması sağlanır.

Dağıtım gerçekleştirilmiş her hammadde partisinin, gerektiğinde geri çekmeyi mümkün kılacak şekilde kolaylıkla tespit edilmesini sağlayan bir sistem olmalıdır.

### **Bilgi aktarımı**

Deponun farkına vardığı, hammadde tedarikini kesintiye uğratma olasılığı bulunan tüm olaylar ve bilgiler ilgili müşterilere bildirilir.

Depo, üreticiden aldığı, hammadde kalitesi veya mevzuat ile ilgili tüm bilgileri müşteriye, müşteriden aldıkları bilgileri de üreticiye aktarır.

Depo, hammaddenin orijinal üreticisinin isim ve adresi ile tedarik edilen parti numaralarını müşteriye bildirir. Üreticinin düzenlediği orijinal analiz sertifikasının bir kopyası müşteriye iletilir.

Depo ayrıca, talep edilmesi halinde, orijinal üreticinin kimliğini Kuruma bildirir. Orijinal üretici doğrudan veya yetkili temsilcileri vasıtasıyla Kuruma bilgi verebilir (bu bağlamda 'yetkili' ifadesi, üretici tarafından yetkilendirilmiş anlamına gelir).

Analiz sertifikalarına ilişkin özel yönlendirmeler İyi İmalat Uygulamaları Kılavuzu'nda mevcuttur.

## **BÖLÜM 6 – İADELER, ŞİKAYETLER VE GERİ ÇEKMELER**

### **İadeler**

İade edilen hammaddeler tanımlanır ve araştırma süresince karantinada tutulur.

Deponun gözetiminden çıkan hammaddeler, ancak aşağıdaki koşulların tümü yerine getirildiği takdirde onaylı stoka iade edilebilir:

- (i) Tüm orijinal güvenlik mühürleriyle birlikte orijinal kabında açılmamış halde ve iyi durumda olmalıdır.
- (ii) Uygun koşullar altında depolandığı ve elleçlendiği belgelendirilmelidir. Bu amaç için müşteri tarafından sağlanan yazılı bilgi mevcut olmalıdır.
- (iii) Kalan raf ömrü süresi kabul edilebilir olmalıdır.
- (iv) Gerekli eğitime ve yetkiye sahip bir kişi tarafından incelenmiş ve değerlendirilmiş olmalıdır.
- (v) Bilgi / izlenebilirlik kaybı meydana gelmemelidir.

Bu değerlendirmede hammaddenin niteliği, varsa gereken özel saklama koşulları ve tedarik edilmesinden bu yana geğen süre dikkate alınır. Gerektiğinde ve iade edilen hammaddenin kalitesi konusunda tereddütte kalındığında üreticinin tavsiyesine başvurulur.

İade edilen hammaddelerin kaydı tutulur. Her iade için, belgeler aşağıdakileri içermelidir:

- (i) Hammaddeleri iade eden müşterinin adı ve adresi,
- (ii) Hammaddenin adı, parti numarası ve iade edilen miktarı,
- (iii) İade edilme nedeni,
- (iv) İade edilen hammaddenin kullanımı veya imhası ve geręekleřtirilen değerlendirmeye ait kayıtlar.

Mesul müdür, hammaddeyi stoka iade edilmek üzere serbest bırakabilir. Satılabilir stoka iade edilen hammaddeler stok rotasyon sisteminin etkili işleyişini bozmayacak şekilde yerleştirilir.

### **şikayetler ve geri çekme**

Yazılı veya sözlü olarak iletilen tüm şikayetler, yazılı bir prosedüre uygun olarak kayda alınır ve araştırılır. Hammaddenin kalitesiyle ilgili bir şikayet alınması durumunda depo, aynı hammaddenin teslimatı geręekleřtirilmiř başka müşteriler veya Kurum ya da her ikisi nezdinde başkaca bir işlem yapmaya yer olup olmadığını tespit etmek amacıyla, orijinal hammadde üreticisi ile birlikte şikayeti gözden geğirir. şikayete ilişkin ilgili tarafça bir tahkikat yürütülür ve belgelenir.

şikayet kayıtları aşağıdaki bilgileri içerir:

- (i) şikayetçinin adı ve adresi,
- (ii) şikayeti ileten kişinin adı, varsa unvanı ve telefon numarası,
- (iii) şikayetin niteliği, hammaddenin adı ve parti numarası,
- (iv) şikayetin alındığı tarih,
- (v) İlk yapılan işlem, işlemin tarihi ve yapan kişinin kimliği,
- (vi) Varsa yapılan takip işlemleri,
- (vii) Yanıtın gönderildiği tarih bilgisi ile birlikte, şikayetin kaynağı olan kişiye verilen yanıt,
- (viii) Hammadde partisine ilişkin nihai karar.

Hammaddelerle ilgili şikayetlerin; eğilimlerin, ürünle ilişkili şikayet sıklığının, ciddiye alınması ve gerekli görüldüğünde ek ve uygunsa derhal düzeltici faaliyetlerin alınabilmesi için kayıtları tutulur. Bunlar, Kurumca geręekleřtirilen denetimler sırasında hazır bulundurulur.

Œikayet hammadde üreticisine yönlendirildiğinde, depo tarafından tutulan kayıtlar, varsa hammadde üreticisinden alınan yanıtları ve bu kapsamda yanıt tarihini ve verilen bilgileri içerir.

Ciddi veya yaşamı tehdit etme olasılığı bulunan durumlarda sağlık müdürlüğü, Kurum ve/veya uluslararası otoritelere bilgi verilir ve tavsiye istenir.

Hammaddenin hangi koşullarda geri çekilmesi gerektiğinin tanımlandığı bir yazılı prosedür bulunur.

Bilgileri değerlendirme sürecinde kimlerin yer alacağı, geri çekme sürecinin nasıl başlatılacağı, geri çekme işleminden kimlerin haberdar edileceğı ve geri çekilen materyal ile nasıl işlem yapılacağı geri çekme prosedüründe tanımlanmalıdır. Görevlendirilen kişi geri çekme sürecinde yer alır.

## **BÖLÜM 7 – İÇ DENETİM**

Depo, bu kılavuz gerekliliklerinin uygulanmasını ve bunlara uyumu izlemek amacıyla iç denetim gerçekleştirir ve kaydeder. İç denetimler, onaylı bir programa uygun şekilde düzenli olarak gerçekleştirilir.