



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE İLAÇ VE
TIBBİ CİHAZ KURUMU

BEŞERİ TIBBİ ÜRÜN TESİSLERİ RİSK DEĞERLENDİRME BAŞVURU KILAVUZU İDD-KLVZ-08

İlk Versiyon Yürürlük Tarihi	30.11.2021
1. Revizyon Yürürlük Tarihi	15.11.2022
2. Revizyon Yürürlük Tarihi	22.01.2024

Bu kılavuz yürürlükteki mevzuatın yorumu olmayıp yalnızca başvurulara rehberlik etmek amacıyla hazırlanmıştır.

İÇİNDEKİLER

1.	AMAÇ	3
2.	GİRİŞ	3
3.	DAYANAK	4
4.	KAPSAM	4
4.1	Genel Hususlar ve İstisnalar	4
5.	KISALTMALAR VE TANIMLAR	6
6.	SAĞLIĞA DAYALI GÜNLÜK MARUZİYET LİMİTİNİN BELİRLENMESİ	8
6.1	İzin Verilen Günlük Maruziyetin Hesaplanması (PDE)	8
6.2	Klinik Verilerin Kullanımı	10
6.3	Diğer Uygulama Yollarına Ekstrapolasyon	10
7.	ÖZEL HUSUSLAR	11
7.1	Genotoksik Potansiyele Sahip Etkin Maddeler	11
7.2	Yüksek Hassasiyet Potansiyeline Sahip Etkin Maddeler	12
7.3	Terapötik Makromoleküller ve Peptidler	12
7.4	Üreme ve Gelişim Toksikitesi İle İlgili Hayvan Verisi Eksikliği	13
7.5	Klinik Araştırma Ürünleri	13
8.	PDE BELİRLEME STRATEJİSİNİN RAPORLANMASI	14
9.	BAŞVURU ŞEKLİ, İÇERİĞİ VE SÜRECİ	15
9.1	BTÜİY 7. Madde Başvurusu	15
9.1.1	Aynı Alan ve/veya Ekipman Kullanılarak Üretilecek Ürünler İçin Başvuru	15
9.1.2	Bağımsız alanda Üretilecek Ürünler İçin Başvuru	16
9.1.3	Başvurunun Değerlendirilmesi	17
10.	EKLER	18
11.	REFERANSLAR	18
12.	REVİZYON TARİHÇESİ	18
13.	YÜRÜRLÜK	19

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İDD-KLVZ-08	30.11.2021	22/01/2024	02	2/19

1. AMAÇ

Bu kılavuz Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından beşeri tıbbi ürün üretimi yapmak üzere üretim yeri izin belgesi düzenlenmiş tesislerde aynı alanda uygun formda ve sınıfta veteriner tıbbi ürünler ile uygun formda takviye edici gıdaların üretilmesi hususunda veya bağımsız alan, ayrı ekipman ve ayrı havalandırma sistemleri kullanılarak insana uygulanan biyosidal ürünlerin, insan doku ve hücre ürünlerinin, tıbbi cihazların, kozmetik ürünlerin üretilebilmesi için Kuruma yapılacak başvuruların içeriği ve süreci ile ilgili usûl ve esaslarına rehberlik etmek üzere hazırlanmıştır.

2. GİRİŞ

Beşeri tıbbi ürün üretim tesislerinde farklı ürün gruplarının üretilmek istenmesi durumunda muhtemel bir çapraz bulaşmayı engelleyecek önlemler alınmalıdır. Belirli bir hasta grubuna fayda sağlaması amaçlanan beşeri tıbbi ürünlerin, çapraz bulaşma nedeniyle hedeflenen etkiyi gösterememesi hatta kullanıcıya zarar verme riski bulunmaktadır. Bu nedenle bu tür bulaşıcılar güvenli kabul edilebilecek düzeylerde tutulmalıdır. Bu amaçla ortaya çıkan riskleri tanımlamak için güvenli bir eşik değerden yola çıkarak sağlığa dayalı limitler kullanılmalıdır. Böyle bir eşik değer, klinik ve klinik olmayan veriler de dâhil olmak üzere mevcut tüm farmakolojik ve toksikolojik verilerin (ör: Günlük İzin Verilen Maruziyet Değeri (PDE) veya Toksikolojik Kaygı Eşik (TTC) değeri) bilimsel yönden değerlendirilmesi sonucunda elde edilmiş olmalıdır.

Başlangıç maddesi ve ürünün bir başka madde veya ürün ile bulaşması önlenmelidir. Kazara oluşan çapraz bulaşma riski; kontrol edilemeyen tozlardan, gazlardan, buharlardan, spreylerden, prostesteki maddelerden, ürünlerdeki organizmalardan, cihazlar üzerindeki kalıntılar ve çalışanların giysilerinden kaynaklanır. Bu riskin önemi, bulaşıcının tipine ve bulaşmış olan ürüne göre değişir. En tehlikeli bulaşıcılar arasında yüksek derecede hassasiyet yaratan maddeler, canlı organizma içeren biyolojik preparatlar, bazı hormonlar, sitotoksik maddeler ve yüksek aktiviteye sahip maddeler yer almaktadır. Enjeksiyon yoluyla verilen ilaçlar, yüksek dozlarda ve/veya uzun sürelerle uygulanan ilaçlar bulaşmanın en riskli olduğu ürünlerdir.

Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri İyi İmalat Uygulamaları (İİU) Kılavuzunun 1. kısmının 3. ve 5. bölümlerinde de risk tanımlamasında eşik değerlerin tespit edilmesi için bilimsel ve risk esaslı yaklaşım doğrultusunda toksikolojik değerlendirmeye başvurulması önerilmektedir.

Temizlik bir risk azaltma önlemdir ve temizlik validasyon çalışmalarında taşınma limitleri ilaç endüstrisinde oldukça yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu limitleri elde etmek için çeşitli yaklaşımlar uygulanmakla birlikte mevcut farmakolojik ve toksikolojik veriler dikkate alınmalıdır. Bu nedenle her türlü farmasötik madde sınıfına yönelik risk tanımlaması ve risk azaltma önlemlerini desteklemek için vaka bazlı bilimsel yaklaşım gerekmektedir.

Bu kılavuzun amacı her bir etkin maddenin farmakolojik ve toksikolojik verilerini değerlendirmek ve incelemek için bir yaklaşım önererek İİU kılavuzunda da belirtilen eşik değerlerin belirlenmesini mümkün kılmaktır. Bu değerler risk tanımlama aracı olarak kullanılabilmesi gibi aynı zamanda temizlik validasyonunda kullanılan taşınma limitlerinin doğrulanmasında da kullanılabilir. İİU Kılavuzunun 1. kısmının 3. ve 5. bölümlerinde ilaç etkin maddeleri ele alınmamış olsa da bu kılavuzda risk tanımlamak amacıyla eşik değer elde etmek için genel hatlarıyla belirtilen tüm ilkeler gerektiğinde kullanılabilir.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İDD-KLVZ-08	30.11.2021	22/01/2024	02	3/19

Güvenli eşik değeri elde etmek için bu kılavuzda vurgulanan ana yaklaşımdan sapmalar uygun bir şekilde gerekçelendirildiği ve yeterli önlemler alındığı takdirde kabul edilebilir.

3. DAYANAK

Bu kılavuz 14.05.1928 tarihli ve 1262 sayılı İspençiyari ve Tıbbi Müstahzarlar Kanunu ile 21.10.2017 tarihli ve 30217 sayılı Resmi Gazete' de yayımlanarak yürürlüğe giren Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri Yönetmeliği ve güncel İİU Kılavuzuna dayanılarak hazırlanmıştır.

4. KAPSAM

Bu Kılavuz yalnızca Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri Yönetmeliğinin 7. Maddesinin 3. Fıkrası kapsamında yapılacak başvuruları kapsar. Bununla birlikte ilgili mevzuat ve bu kılavuz kapsamında başvuru yapabilmek için öncelikle başvuru yapılacak tesisin Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri Yönetmeliği kapsamında üretim yeri izin belgesine sahip olması gerekmektedir. Veteriner tıbbi ürün üretim tesisleri dışında hâlihazırda Kurum tarafından verilmiş bir beşeri tıbbi ürün üretim yer izin belgesine sahip olmayan tesislerin başvuruları değerlendirilmez. Bir beşeri tıbbi ürün üretim tesisinin bu kılavuz kapsamında yapacağı başvurularda ürün grupları;

- Veteriner tıbbi ürünler
- Takviye edici gıdalar
- İnsana uygulanan biyosidal ürünler
- İnsan doku ve hücre ürünleri
- Tıbbi cihazlar
- Kozmetik ürünler ile sınırlıdır.

Kuruma yapılacak başvuruların esası Kurumumuzca izinli beşeri tıbbi ürün imalathanelerinde yukarıda sayılan ürün gruplarının üretilmesi durumunda beşeri tıbbi ürünlere olabilecek muhtemel bir çapraz bulaşma riskinin engellenmesidir. Bu nedenle başvuru içeriklerinde beşeri tıbbi ürünlerin değil yukarıda sayılı ürün gruplarına ait içeriğin yer alması gerekmektedir. Beşeri tıbbi ürünlerin üretiminde oluşabilecek çapraz bulaşma riskine dair hususlar Kurumumuzca gerçekleştirilen GMP (İİU) denetimlerinde yerinde değerlendirilmektedir.

4.1 Genel Hususlar ve İstisnalar

Yalnızca sekonder ambalajlama ve depolama faaliyeti yürüten tesislerde;

- Farklı ürün grupları için kampanya esasıyla üretim yapılması, hiçbir durumda farklı ürün gruplarıyla aynı zamanda çalışılmaması ve bu hususların yazılı hale getirilerek kayıt altına alınması

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İDD-KLVZ-08	30.11.2021	22/01/2024	02	4/19

BEŞERİ TIBBİ ÜRÜN TESİSLERİ RİSK DEĞERLENDİRME BAŞVURU KILAVUZU

- Hatların arındırılması (bir önceki ürünün ve ürünle ilgili hiçbir ekipman parçasının, kabın, aletin, dokümanın, kutunun vb. kalmadığının güvence altına alınması) ve karışma riskinin ortadan kaldırılması amacıyla detaylı prosedürlerin hazırlanması ve yapılan işlem ve kontrollerin kayıt altına alınması,
- Kırılma, saçılma, dökülme vb. beklenmedik durumlar ile primer ambalajın çeşitli nedenlerle bütünlüğünü yitirdiği hallerde, ürünün ortama ve ekipmanlara teması söz konusu olabileceğinden,

Bu vakalarda yapılacaklarla ilgili prosedür oluşturulması, ürünün arz ettiği bulaşma riskine uygun düzeyde temizlik talimatlarının hazırlanması kaydıyla,

Beşeri tıbbi ürünler için kullanılan sekonder ambalajlama alanları ve ekipmanlar veteriner tıbbi ürünler, gıda takviyeleri ve tıbbi cihazlar için ortak olarak kullanılabilir.

Ancak Yönetmelik gereğince insana uygulanan biyosidal ürünlerin, insan doku ve hücre ürünlerinin veya kozmetik ürünlerin yalnızca Kurumdan izinli tesislerde bağımsız alanlarda üretilebilmesi nedeniyle beşeri tıbbi ürünlerin sekonder ambalajlama işlemlerinin yapıldığı alanların ve ekipmanların yukarıda belirtilen ürün grupları için kullanılması uygun değildir. Bu nedenle sayılan ürün gruplarında Yönetmelik'te tanımlanan bağımsız alan şartının muhakkak sağlanması gerekmektedir.

Diğer taraftan depolama işlemleri için uygun şekilde tanımlanmış ve (zincir, kafes, duvar, panel vb. ile) ayrılmış raflarda/bölmelerde yapılması koşuluyla beşeri tıbbi ürünlerin depolandığı alanlar veteriner tıbbi ürünler, gıda takviyeleri, tıbbi cihazlar, insana uygulanan biyosidal ürünler, insan doku ve hücre ürünleri ile kozmetik ürünler için de kullanılabilir olup karışma ve bulaşma riskinin kalmaması için gerekli prosedürlerin yürürlükte olması gerekmektedir.

Dolayısıyla bu kılavuz kapsamında söz konusu ürün gruplarının sekonder ambalajlama ve depolama işlemlerine yönelik Kuruma ayrıca başvuru yapılmasına gerek olmayıp tesis yetkililerince sekonder ambalajlama ve depolama işlemleri için gerekli önlemlerin alınması ve yazılı prosedürlerin oluşturulması gerekmektedir. Söz konusu önlemler, yazılı prosedürler ve kayıtlar tesiste müfettişlerce gerçekleştirilecek denetimlerde yerinde değerlendirilecektir.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İDD-KLVZ-08	30.11.2021	22/01/2024	02	5/19

5. KISALTMALAR VE TANIMLAR

Bağımsız Alan	: Aynı imalat binasındaki diğer alan, bölüm ve odalardan, geçirgen olmayan duvar ve benzeri yapı malzemesi ile tamamen ayrılarak izole edilen, bağımsız havalandırma sistemine sahip olan, gerektiğinde alana hususi personel ile işlemlerin yürütüldüğü, diğer alan ve odalardan ayrı personel ve malzeme giriş ve çıkışlarına sahip yapı bölümü
Doküman tipi	: Kuruma yapılacak başvurunun kapsamına göre her başvuruyu değerlendirecek birimin altında tanımlanmış olan başvuru, hizmet veya belge türü başlıkları
EBS	: Elektronik Başvuru Sistemi
Endpoint (sonlanım noktası)	: Madde ya da karışımlar için "sonlanım noktası" terimi aşağıdaki anlamlarda kullanılır: Sonlanım noktası belirli bir kimyasal düzenleme programına göre maddenin fiziko-kimyasal özellikleri, çevresel kaderi ve davranışı, ekotoksikolojik bilgileri, toksikolojik bilgileri gibi spesifik bilgiler ile ilgili bir bilgi gereksinimi veya veri noktasıdır (Örneğin. hedef organizmalara karşı etki ya da gıda ve besin maddelerinde kalıntılar). Daha geniş bir anlamda, sonlanım noktası ile ilgili güvenli kullanım kılavuzu, literatür taraması bilgisi ve değerlendirme raporuna eklemek için konteyner bölümü gibi ek bilgiler de dahil edilmiştir. Toksik sonlanım noktası, bir maddenin ne kadar tehlikeli olduğunu belirlemek için yapılan çalışmanın sonucudur. Bu tür araştırmalardan toplanan veriler, bileşiğin nispi (karşılaştırmalı) toksisitesini çeşitli düzenleyici kurumlara ve çevresel uyum gruplarına bildirmek için kullanılır. Toksik sonlanım noktası; ölüm, davranış, üreme durumu veya fizyolojik ve biyokimyasal değişiklikleri içerebilir. Araştırmacılar <i>in vitro</i> çalışmaları canlı organizmanın dışında yürütürken <i>in vivo</i> çalışmalar canlı organizma içinde gerçekleştirilir. <i>In vitro</i> çalışmaların sonlanım noktaları, üreme durumu veya hormon seviyelerindeki değişiklikleri içerir. <i>In vivo</i> çalışmaların avantajı, araştırmacıların bileşiğin tüm organizma üzerindeki etkilerini inceleyebilmesidir. <i>In vitro</i> çalışmalar sadece kültürdeki canlı hücrelerle çalışıldığı için avantajlıdır ve canlı hayvanlar üzerinde çalışılmadığı için genellikle daha etik olarak kabul edilir. <i>In vivo</i> sonlanım noktalar, enzim üretimini veya gen ekspresyonunu içerebilir. Toksosite sonlanım noktaları, toksosite eşik değerlerini yani advers etki gözlenmeyen seviyeyi belirlemek için kullanılır.
ERT	: European Register of Toxicologists
F	: Factor (Faktör)
Fiyat tarifesi	: Kurum tarafından düzenlenen belge ve verilen hizmet bedellerinin yer aldığı, her yılın başında güncellenen ve Kurumumuz internet sayfasında yayımlanan fiyat listesini
Genotoksik karsinojen	: Hedef hücrelerin genetik materyalini doğrudan değiştirerek kansere neden olan kimyasal maddeyi belirtirken kullanılan bir terimdir.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İDD-KLVZ-08	30.11.2021	22/01/2024	02	6/19

BEŞERİ TIBBİ ÜRÜN TESİSLERİ RİSK DEĞERLENDİRME BAŞVURU KILAVUZU

GMP	: Good Manufacturing Practices (İyi İmalat Uygulamaları (İİU))
ICH	: International Conference on Harmonisation (Uluslararası Uyumlaştırma Konferansı)
İİU	: İyi İmalat Uygulamaları
İİU Kılavuzu	: Beşeri tıbbi ürünler imalathaneleri iyi imalat uygulamaları kılavuzu
Kurum	: Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu
LOAEL	: The lowest-observed-adverse-effect level (Advers Etki Gözlenen En Düşük Düzey)
NOAEL	: No Observed Adverse Effect Level (Herhangi Bir Advers Etkinin Gözlenmediği En Yüksek Doz)
Nörotoksisite	: Doğal veya insan yapımı toksik maddelerin neden olduğu, beyinde veya periferik sinir sisteminde zarar veya işlev bozukluğuna sebep olan toksik etki
PDE	: Permitted Daily Exposure (İzin verilen Günlük Maruziyet)
Read-across	: Hedef maddenin sonlanım noktasının aynı sonlanım noktasına sahip diğer kaynak maddelerin verilerinin kullanılarak tahmin edilmesi tekniği
Risk değerlendirme	: Riskin önemini belirlemek için niceliksel veya niteliksel bir derece kullanarak verilmiş risk kriterleriyle tahmini riskin karşılaştırılması.
Risk tanımlaması	: Problem tanımı veya risk sorusuna referans veren potansiyel zarar (tehlike) kaynaklarını tanımlamak için bilgilerin sistematik biçimde kullanımı.
Teratojenite	: Gebelik döneminde çeşitli (toksik) etkenlere maruziyetin neden olduğu, embriyoda/fetüste malformasyona ya da hasara neden olan toksik etki.
TTC	: Threshold of Toxicological Concern (Toksikolojik Kaygı Eşiği)
ÜTS	: Ürün Takip Sistemi
VICH	: International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products
Zarar	: Ürün kalitesi veya kullanılabilirliğindeki problem nedeniyle sağlığın olumsuz etkilenmesi.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İDD-KLVZ-08	30.11.2021	22/01/2024	02	7/19

6. SAĞLIĞA DAYALI GÜNLÜK MARUZİYET LİMİTİNİN BELİRLENMESİ

6.1 İzin Verilen Günlük Maruziyetin Hesaplanması (PDE)

Bu kılavuzda, etkin madde kalıntısı için sağlık temelli maruziyet limitlerinin belirlenmesi için önerilen prosedür, ICH Q3C (R6) Ek-3 "Safsızlıklar: Kalıntı Çözücüler İçin Rehber" ve VICH GL 18 Ek-3 "Yeni Veteriner Tıbbi Ürünlerdeki, Kalıntı Çözücüler, Etkin Maddeler ve Yardımcı Maddeler" eklerinde tanımlandığı gibi "İzin Verilen Günlük Maruziyetin (Permitted Daily Exposure; PDE)" tayin edilmesine dayanmaktadır.

PDE, bir bireyin yaşamı boyunca her gün bu doz veya bu dozun altındaki dozlara maruz kalması durumunda olumsuz (advers) bir etkiye neden olması muhtemel olmayan, maddeye özgü bir dozu ifade etmektedir.

PDE' nin tayin edilmesi:

- İlgili tüm veriler değerlendirilerek tehlikenin tanımlanması,
- Kritik etkilerin tanımlanması,
- Kritik etkileri olduğu düşünülen bulgulardan advers etki gözlenmeyen seviyenin (Non-observed adverse effect level; NOAEL) belirlenmesi,
- Çeşitli belirsizlikleri açıklamak için bir takım düzeltme faktörünün kullanımını içerir.

ICH Q3C ve VICH GL 18 kılavuzlarının Ek 3'ünde PDE' nin türetilmesi için oluşturulan denklem;

$$PDE = \frac{NOAEL \times \text{Ağırlık Ayarlaması}}{F1 \times F2 \times F3 \times F4 \times F5}$$

Veteriner tıbbi ürünlerin sağlığa dayalı maruziyet limitlerinin belirlenmesi ile ilgili olarak; PDE yaklaşımının farklı hedef türlere yönelik farklı limitleri oluşturulmasında kullanılması mümkün olmasına rağmen bu çok kullanışlı değildir. Sonuçta, PDE' lerin insan maruziyeti varsayılarak türetilmesi gerektiği kabul edilir. Kirlenmiş ürün bir veteriner tıbbi ürün olsa bile, kabul edilebilir kirlilik seviyesi insan PDE' si baz alınarak hesaplanır ve insan PDE' lerinin veteriner tıbbi ürünler için uygulanan kalıntı çözücü limitlerini hesaplamak için kullanılması VICH GL 18 ' de ele alınan yaklaşıma uygundur.

Limitler türetilirken uygulanacak olan dozun tedavi edilecek türlerin vücut ağırlığından etkileneceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bunu kolaylaştırmak için PDE, kişi bazında değil¹, mg/kg vücut ağırlığı bazında (yani, ağırlık ayarlama rakamı olarak 1' in kullanılması) hesaplanmalıdır.

Kalıntı etkin madde ile kontamine olan ürün, gıda amaçlı üretilen hayvanlarda kullanılacak bir veteriner tıbbi ürün ise uygulanan taşınma limitinde hem hedef hayvan hem de tüketici güvenliği dikkate alınmalıdır. Bu nedenle, en kötü maruziyet senaryolarına dayanarak ne hedef hayvanın ne de tüketicinin PDE' yi aşan kalıntı etkin madde limitlerine maruz kalmayacağı gösterilmelidir.

¹ Üretilen bir sonraki tıbbi ürün için ürün bilgisi, mg / kg vücut ağırlığı bazında değil, hasta bazında günlük dozu ifade ederse, insan tıbbi ürünleri için standart 50 kg vücut ağırlığı kullanılmalıdır. Veteriner kullanımına yönelik tıbbi ürünler için dozlar genellikle mg / kg vücut ağırlığı bazında ifade edilir. Bunun olmadığı durumlarda, 1 kg standart vücut ağırlığının, hayvan vücut ağırlığının alt ucunu temsil edeceği varsayılmalıdır.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İDD-KLVZ-08	30.11.2021	22/01/2024	02	8/19

Benchmark dozu gibi NOAEL' e alternatif yaklaşımlar da kullanılabilir.

Sağlığa dayalı maruziyet limitlerinin belirlenmesinde eğer yeterli ve bilimsel olarak doğrulanmışsa diğer yaklaşımların kullanılması da kabul edilebilir.

Tehlikenin tanımlanması için veri

Tehlikenin tanımlanması, bir maddenin advers etki yaratacak özelliğinin niteliksel olarak değerlendirilmesidir. Tehlikenin tanımlanması için, her bileşik için mevcut tüm hayvan ve insan verileri incelenmelidir. Tehlikenin tanımlanmasında kullanılan veriler; klinik olmayan (non-klinik) farmakodinamik verileri, tekrarlanan doz toksisite çalışmalarını, karsinogenesite çalışmalarını, *in vitro* ve *in vivo* genotoksisite çalışmalarını, üreme ve gelişim toksisite çalışmalarını ve ayrıca klinik verileri (terapötik ve yan etkiler) içerecektir. Bir etkin madde için verilerin mevcudiyeti, geliştirmenin aşamasına ve endikasyonuna bağlı olarak değişecektir. Veri setleri eksikse tespit edilen eksikliklerin (boşlukların), güvenilir sağlığa dayalı maruziyet limitinin belirlenmesindeki etkisine göre kritik e değerlendirilmesi gerekecektir.

Kritik etkilerin belirlenmesi

Kritik etkiler, bu tür bulguların insanlar veya hedef hayvanla ilgili olmadığı konusunda net kanıt (örneğin, mekanik çalışmalardan, farmakodinamik verilerden vb.) olmadığı sürece klinik olmayan toksisite çalışmalarında görülen bir advers etkinin en hassas göstergesini içerecektir. Kritik bir etki ayrıca herhangi bir klinik terapötik ve advers etkiyi de içerecektir.

NOAEL değerinin belirlenmesi

Tanımlanan tüm kritik etkiler için bir NOAEL değeri belirlenmelidir. NOAEL, "kritik" etkinin gözlenmediği test edilmiş en yüksek dozdur. Bazı hayvan çalışmalarında kritik etki gözlenirse, PDE değerinin hesaplanmasında en düşük dozda ortaya çıkan NOAEL kullanılmalıdır. NOAEL değerinin elde edilemediği durumlarda en düşük gözlenen advers etki seviyesi (LOAEL) kullanılabilir. Klinik farmakodinamik etkilere dayalı bir NOAEL, terapötik olarak etkisiz olduğu kabul edilen en yüksek doza karşılık gelmelidir.

Ayarlama faktörlerinin uygulanması

PDE, NOAEL' in, kritik etki için çeşitli belirsizliklerin hesaba katılması ve insan veya hedef hayvan popülasyonunda güvenilir ve sağlam bir etki gözlenmeyen seviyeye ekstrapolasyon yapılmasına izin vermek için çeşitli ayarlama faktörlerine (ayrıca güvenlik, belirsizlik, değerlendirme veya değiştirme faktörleri olarak da adlandırılır) bölünmesiyle elde edilir. F1' den F5' e kadar belirsizlik faktörlerinin tanımlamaları aşağıda listelenmiştir.

F1: Türler arasında ekstrapolasyonu hesaba katan bir faktör (2 ile 12 arasındaki değerler)

F2: Değeri 10 olan ve bireyler arasındaki değişkenliği hesaba katan bir faktör.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İDD-KLVZ-08	30.11.2021	22/01/2024	02	9/19

F3: Değeri 10 olan ve kısa süreli (yani 4 haftadan az) tekrar doz toksisite çalışmalarını hesaba katan bir faktör.

F4: Değeri 1-10 arasında olan ve ciddi toksisite durumlarında (ör. Genotoksik olmayan karsinojenesite, nörotoksisite veya teratojenesite) uygulanabilecek bir faktör.

F5: Etki gözlenmeyen seviye belirlenmemiş ise uygulanabilecek olan değişken bir faktör. Yalnızca LOEL mevcut olduğunda, toksisitenin ciddiyetine bağlı olarak 10'a kadar kullanılabilir bir faktör.

Yukarıdaki faktörlerin kapsamadığı kalıntı belirsizlikleri gidermek için ilave değiştirici faktörlerin kullanılması, literatür verileri ile iyice desteklenmesi ve kullanımlarını desteklemek için yeterli bir tartışma sağlanması koşuluyla kabul edilebilir (ör. üreme ve gelişimsel toksisite için veri eksikliği (Bkz. Bölüm 7.4.)).

F1 ve F4 ayarlama faktörlerinin seçimi hakkında daha fazla bilgi için ICH Q3C (R6) ve VICH GL 18 kılavuzlarının Ek 3' üne bakılmalıdır. Ayarlama faktörlerinin kullanımı ve seçimi gerekçelendirilmiş olmalıdır.

İnsanlardaki sonlanım noktaları temel alınarak bir PDE türetildiğinde, F2' nin ve potansiyel olarak F5' in kullanımına bir kısıtlama getirilmesi kabul edilebilir.

Yukarıda sunulan ayarlama faktörleri için varsayılan değerlerden sapmalar, eğer uygunsa ve bilimsel olarak doğrulandıysa kabul edilebilir.

Final PDE' nin seçimi

Birden fazla PDE değerinin hesaplanmasında ortaya çıkan birkaç kritik etki tanımlanmışsa, temizlik validasyonu işlemi için kullanılacak en uygun PDE değeri uygun bir gerekçeyle belirlenmelidir. Genellikle, en düşük PDE değeri kullanılacaktır.

6.2 Klinik Verilerin Kullanımı

Sağlığa dayalı maruziyet limitinin belirlenmesinin amacı insan güvenliğini sağlamaktır ve sonuç olarak iyi kalitedeki insan klinik verilerinin bununla son derece ilişkili olduğu düşünülmektedir. Kontaminasyona neden olan etkin maddelerden kaynaklanan hastalardaki istenmeyen farmakodinamik etkiler bir tehlike oluşturabilir, bu nedenle kritik etkiyi belirlerken klinik farmakolojik veriler dikkate alınmalıdır. Söz konusu etkin maddenin klinik ortamda kritik advers etkilerle ne kadar ilişkili olduğu dikkate alınmalıdır.

Sağlığa dayalı maruziyet limitinin belirlenmesinde tanımlanmış en kritik etki, hayvanlardan ziyade insanlarda gözlenen farmakolojik ve / veya toksikolojik etkilere dayanıyorsa, PDE formülünün kullanımı uygun olmayabilir ve klinik verilerin maddeye özgü bir değerlendirmesi bu amaç için kullanılabilir.

6.3 Diğer Uygulama Yollarına Ekstrapolasyon

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İDD-KLVZ-08	30.11.2021	22/01/2024	02	10/19

Bir etkin madde (kirletici) için PDE değeri türetilmesi, genellikle amaçlanan klinik uygulama yolunun kullanıldığı çalışmalara dayanırken, tesiste daha sonra üretilecek etkin madde veya tıbbi ürün için farklı bir klinik uygulama yolu söz konusu olabilir.

Uygulama yolunun değiştirilmesi biyoyararlanımı değiştirebilir; bu nedenle, uygulama yoluna özgü olarak biyoyararlanımda belirgin farklılıklar varsa (örneğin >%40) bir uygulama yolundan başka bir uygulama yoluna ekstrapolasyon için düzeltme (correction) faktörleri kullanılmalıdır. Biyoyararlanım türleri arasında değişebildiği için, bir uygulama yolundan diğerine ekstrapolasyon için kullanılan düzeltme (correction) faktörleri tercihen insan verilerine veya veteriner tıbbi ürünlerde ise ilgili hedef hayvandaki verilere dayanmalıdır.

Diğer uygulama yolları için insan veya hedef hayvan biyoyararlanım verilerinin mevcut olmaması durumunda, uygulama yolundaki değişim (ör. oral uygulama yerine inhalasyon), kirletici maddenin sistemik maruziyetinde bir artışla sonuçlanabilir. Kirletici maddenin biyoyararlanımının % 100 olduğu varsayılarak kirletici madde için bir konservatif ekstrapolasyon yapılabilir. Örneğin, oral yoldan inhalasyon yoluna ekstrapolasyon (dönüşüm) durumunda, oral verilere dayanarak elde edilen PDE, aşağıdaki düzeltme faktörü ile çarpılarak düzeltilebilir:

$$\text{Düzeltilme faktörü (oral'dan inhalasyon'a):} \quad \frac{\% \text{ Oral Absorpsiyon}}{\% 100 \text{ Solunabilir (respirabl) Absorpsiyon}}$$

İnsan veya hedef hayvan biyoyararlanım verilerinin diğer yollar için mevcut olmadığı ve kirleticiye sistemik maruziyetin, kontamine etkin madde/tıbbi ürünün uygulama yolundan daha düşük olacağı durumlarda PDE hesaplamasına bir düzeltme faktörü uygulamasına gerek yoktur. Uygulama yolundan-uygulama yoluna ekstrapolasyonun olgu bazında yapılması beklenmektedir.

7. ÖZEL HUSUSLAR

7.1 Genotoksik Potansiyele Sahip Etkin Maddeler

Belirlenebilir bir eşiği olmayan (eşiksiz) genotoksik etkin maddeler için, herhangi bir maruziyet seviyesinin risk taşıdığı düşünülmektedir.

Bununla birlikte, eşiksiz genotoksik maddeler için önceden tanımlanmış bir kabul edilebilir risk seviyesi, Genotoksik Safsızlık Limitlerine ilişkin EMA Kılavuzunda Toksikolojik Kaygı Eşiği (Threshold of Toxicological Concern; TTC) 1,5 µg / kişi / gün şeklinde belirlenmiştir.

TTC, insanın bir kimyasala hayatı boyunca maruz kaldığında 100.000 bireyde 1 ilave teorik kanser riski ile ilişkili genotoksik safsızlık maruziyet seviyesini temsil etmektedir. Kalıntı etkin maddelere maruziyet süresinin çok daha sınırlı olacağı göz önüne alındığında (örneğin; pratikte kalıntı etkin madde taşıma limitlerinin bir seriden diğer bir seriye azalması beklenebilir) azami maruziyet limitinin 1,5 µg / kişi / gün olarak alınması durumunda teorik olarak yüksek kanser riski 1×10^{-6} ı aşmayacaktır. Bu nedenle,

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İDD-KLVZ-08	30.11.2021	22/01/2024	02	11/19

eşiksiz (PDE değeri belirlenememiş) kalıntı etkin maddeler söz konusu olduğunda, 1,5 µg / kişi / günlük limit doz uygulanabilir.

Kalıntı etkin madde ile kontamine olmuş ürün veteriner tıbbi ürünse aynı TTC değeri uygulanmalıdır ancak kg vücut ağırlığı başına ifade edilmelidir (yani TTC 0,03 µg / kg vücut ağırlığı / gün). Kontamine ürün gıda amaçlı üretilen hayvanlara uygulandığında, uygulanan taşınma limitinde hem hedef hayvan hem de tüketici güvenliği dikkate alınmalıdır. Bu nedenle, en kötü maruziyet senaryolarına dayanarak, ne hedef hayvan ne de tüketicinin TTC' yi aşan kalıntı etkin madde seviyelerine maruz kalmayacağı gösterilmelidir.

Yeterli karsinogenesite verisinin olduğu genotoksik etkin maddeler için kabul edilebilir alımları belirlemek için TTC' ye dayanan kabul edilebilir alım yaklaşımı yerine maddeye özgü risk değerlendirmeleri uygulanmalıdır.

Eşikle ilgili bir mekanizmaya dair yeterli kanıtı olan genotoksik farmasötik maddeler için PDE yaklaşımı kullanılarak kayda değer genotoksisite riski olmayan güvenli maruziyet seviyeleri belirlenebilir.

7.2 Yüksek Hassasiyet Potansiyeline Sahip Etkin Maddeler

İlacın sebep olduğu immün aracılı hipersensitivite reaksiyonları duyarlı (sensitif) bireylerde gelişmektedir. Gözlenen reaksiyonlar hafif temas hassasiyeti vakalarından potansiyel olarak ölümcül anafilaktik reaksiyonlara kadar değişmektedir.

İU kılavuzunun 1. kısmının 3. bölümü 3.6. maddesinde belirtildiği gibi, bilimsel verilerin kabul edilebilir bir maruziyet seviyesini desteklemediği veya tesiste ürünün işlenmesi ile ilgili riskin organizasyonel veya teknik önlemlerle yeterince kontrol edilemeyeceği yüksek hassasiyet potansiyeli olan aktif maddelerin ve tıbbi ürünlerin üretilmesi için ayrılmış tesisler gerekmektedir.

Duyarlılık potansiyeli yüksek etkin madde veya tıbbi ürünün sınıflandırılması; hayvan verisine veya diğer valide edilmiş (onaylanmış) testlere dayanarak insanlarda yüksek hassasiyet meydana getirip getirmediğine göre yapılmalıdır. Bu reaksiyonların ciddiyeti de dikkate alınmalı ve kanıta dayalı bir değerlendirme olmalıdır.

7.3 Terapötik Makromoleküller ve Peptidler

Terapötik makromoleküllerin ve peptidlerin uç değerinde pH' lara (çok yüksek ya da çok düşük) ve / veya ısıya maruz kaldıklarında bozuldukları ve denatüre oldukları bilinmekte olup bu moleküller farmakolojik olarak inaktif hale geçerler.

Biyofarmasötik imalat ekipmanının temizliği, tipik olarak ekipman yüzeylerini ekstrem pH ve / veya ısıya maruz bırakan koşullar altında gerçekleştirilir, bu, protein bazlı ürünlerin bozulmasına ve etkisizleşmesine neden olur. Bu nedenle aktif ve intakt (bozulmamış) ürünün PDE limitlerini kullanarak sağlığa dayalı maruziyet limitlerinin belirlenmesi gerekli olmayabilir.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İDD-KLVZ-08	30.11.2021	22/01/2024	02	12/19

Diğer potansiyel çapraz-kontaminasyon (kirlilik) yolları mevcutsa, ortaya çıkan riskler duruma göre dikkate alınmalıdır.

7.4 Üreme ve Gelişim Toksisitesi İle İlgili Hayvan Verisi Eksikliği

Tüm popülasyonların korunmasını sağlamak için, kalıntı etkin maddenin varlığı, üreme ve gelişim parametreleri üzerinde risk oluşturmayacak bir seviyeye düşürülmelidir. Bununla birlikte, ürün geliştirmenin erken aşamalarında, yeni etkin maddenin üreme ve gelişim toksisitesine neden olma potansiyelini değerlendiren klinik olmayan veriler henüz oluşturulmamış olabilir.

Bilimsel bilgilerdeki boşluklar, örneğin, erkeklere özgü bir ilacın embriyo-fetal gelişimi üzerinde advers etkilere neden olma potansiyeli gibi, ruhsatlı tıbbi ürünler için de mevcut olabilir.

Bu durumlarda sub-kronik / kronik bir çalışmadan elde edilen NOAEL değeri, uygun bir şekilde gerekçelendirildiğinde ek bir ayarlama faktörü (örneğin 10) uygulanarak PDE' nin hesaplanmasında kullanılabilir. İlgili bileşiklerin üreme ve gelişimsel toksisite çalışmalarından elde edilen uygun verilerin mevcut olduğu durumlarda, read-cross yaklaşımı uygulanarak test edilmemiş kirleticinin (kontaminantın) tehlikesinin tanımlanması için sınıfa özgü bir profil kullanılabilir.

7.5 Klinik Araştırma Ürünleri

Klinik araştırmaların erken dönemlerinde (faz 1/2) araştırma ürünleri (AÜ) için PDE' nin tahmini, AÜ ile ilgili veri setlerinin sınırlı olması nedeni ile zor olabilir. Bunun açıkça görüldüğü durumlarda, belirli bir varsayılan değer kategorisinde sınıflandırmayı kullanan alternatif bir yaklaşımın, uygun şekilde gerekçelendirildiğinde sağlığa dayalı maruziyet limitlerini belirlediği düşünülebilir (ör. Kroes ve arkadaşları (2004), Munro ve arkadaşları (2008) ve Dolan ve arkadaşları (2005) tarafından önerilen TTC yaklaşımına benzer şekilde; düşük / yüksek beklenen farmakolojik etki, düşük / yüksek toksisite, genotoksisite / karsinogenesite esas alınarak). Varsayılan limitlerin çoğu kronik maruziyet süreleri için tanımlandığından, bir ilaç maddesi ekipmanı, kısa süreli klinik araştırmaya ait başka bir ilaç maddesi ile paylaşırsa daha yüksek bir limit makul olabilir (Bercu ve Dolan, 2013). Daha fazla farmakolojik ve toksikolojik verinin mevcudiyeti ile sağlığa dayalı maruziyet limitlerinin türetilmesi için yukarıda tarif edildiği gibi bileşiğe özgü limitler hesaplanmalıdır.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İDD-KLVZ-08	30.11.2021	22/01/2024	02	13/19

8. PDE BELİRLEME STRATEJİSİNİN RAPORLANMASI

Bölüm 6’ da da belirtildiği üzere PDE değeri hesaplanırken “kritik etkiler”; rehberler ve monograflar ile elektronik bilimsel veri tabanlarındaki aramaları içeren kapsamlı bir literatür taramasına dayanarak tanımlanmalıdır. Arama stratejisi ve aramanın sonuçları açıkça belgelenmelidir.

Bir uzman incelemesinin ardından, başvuru sahibi, kaygılanılan kritik sonlanım noktaları ve PDE’ nin türetilmesinde kullanılacak olan dozların ve sonlanım noktalarının seçimindeki gerekçeleri ile ilgili bir değerlendirme yapmalıdır.

PDE’ nin elde edilmesinde kullanılan pivotal hayvan ve insan çalışmaları orijinal referanslara dayandırılmalı ve kalite (çalışma tasarımı, bulgunun açıklanması, raporun doğruluğu vb.) yönünden gözden geçirilmelidir. PDE belirleme stratejisi, PDE’ nin elde edilmesinde uygulanan ayarlama faktörlerine ilişkin net bir gerekçe sağlamalıdır. Ayrıca müfettişlere genel bir bakış açısı sağlamak için, hazırlanmış her bir PDE belirleme stratejisi dokümanının ilk sayfasında değerlendirme sürecinin bir özeti olmalıdır (Örnek. Kılavuz eki PDE Rapor Örneği)

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İDD-KLVZ-08	30.11.2021	22/01/2024	02	14/19

9. BAŞVURU ŞEKLİ, İÇERİĞİ VE SÜRECİ

9.1 BTÜİY 7. Madde Başvurusu

Kuruma yapılan başvuru, Denetim Hizmetleri Başkan Yardımcılığı Müfettişleri tarafından değerlendirilip onaylanmadan başvuru kapsamındaki ürünlerin üretimine başlanamaz.

İmalatçı tarafından beşeri tıbbi ürünlerle **aynı alan ve/veya ekipman kullanılarak** üretilecek ürünler için ayrı; **bağımsız alanda üretilecek ürünler için** ayrı başvuruda bulunulması gerekmektedir.

Kurum tarafından aynı alan ve/veya ekipmanda üretilmesi onaylanan ürünlere ilave olarak Yönetmeliğin 7. maddesi kapsamında tesiste farklı bir ürün üretilmek istenmesi veya mevcut onaylı ürünlerle ilgili sunulan belgelerde (ekipman, alan, temizlik validasyonu, birim formülü, vb.) değişiklik yapılması durumunda, değişiklikler yürürlüğe alınmadan önce Kuruma başvuru yapılması ve onay alınması gerekmektedir.

Kurum tarafından başvuruya konu ürünlerin üretiminin yapılması onaylanan bağımsız alanda değişiklik olması durumunda Kuruma tekrar başvuru yapılarak onay alınması gerekmektedir.

Bağımsız alanda üretilmesine izin verilen ürün sınıflarıyla aynı ürün sınıfında **aynı bağımsız alanda yeni ürünler üretilmek istenmesi durumunda tekrar Kurumdan onay alınması gerekmez.** Ancak yeni bir bağımsız alan oluşturulması durumunda bu Kılavuz kapsamında tekrar başvuru yapılarak onay alınması gerekmektedir.

Değerlendirme sonucu bildirilen eksikliklerin başvuru sahibine bildirilmesini müteakip bir yıl içinde tamamlanmaması durumunda tekrar başvuru ücreti tahakkuk edilir.

Kurum tarafından verilecek onay, söz konusu ürünlerin beşeri tıbbi ürünler üzerindeki çapraz kontaminasyon riski yönünden değerlendirilmesi için sunulan bilgi ve belgeler çerçevesinde tanımlanan önlemlerin yeterli görülmesiyle sınırlıdır. Bu nedenle BİRDEK tarafından üretilmesi onaylanan ürünler için GMP Sertifikası/ İzin belgesi düzenlenmez ve tarafımızca düzenlenmiş olan sertifika ve belgeler beşeri tıbbi ürün dışındaki ürün grupları için geçerli değildir.

Diğer taraftan verilecek müsaade, beşeri tıbbi ürünler dışındaki ürünlerin tabi oldukları mevzuattan doğan izin ve diğer yükümlülüklerin yerine geçmemektedir. Bu hususta Kurumumuz ilgili birimleri ile diğer kamu kurum ve kuruluşlarına başvuru yapılması, gerekli izinlerin alınması ve mevzuattaki diğer yükümlülüklerin yerine getirilmesi başvuru sahibinin sorumluluğundadır.

9.1.1 Aynı Alan ve/veya Ekipman Kullanılarak Üretilecek Ürünler İçin Başvuru

- Başvurunun, Elektronik Başvuru Sistemi (EBS) üzerinden İlaç Denetim Dairesi Başkanlığına bağlı Yurtiçi Tesis Denetimleri Başvuru ve Takip Birimi altında tanımlanmış olan “*BTÜİY 7. Madde Kapsamındaki Başvuru ve Değerlendirme*” doküman tipinde yapılması gerekmektedir.
- Başvuru üst yazısında başvuru ürünlerin hangi tesiste üretileceği net olarak belirtilmelidir.
- Başvuru ekinde **aynı alan ve/veya ekipmanda** üretilecek ürünler için aşağıda yer alan dokümanlar elektronik ortamda sunulmalıdır.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İDD-KLVZ-08	30.11.2021	22/01/2024	02	15/19

- Onay talep edilen ürünün ürün sınıfını belirten belge
 - Veteriner ilaçlar için veteriner ilaç ruhsatı
 - Takviye edici gıdalar ilgili Kurumdan alınmış için onay belgesi
 - Tıbbi cihazlar için ürün takip sistemi (ÜTS) kaydı
- Uzman bir ERT kayıtlı toksikolog tarafından bu kılavuz ekinde yer alan rapor taslağına uygun olarak hazırlanmış PDE raporu
- Tesis kalite güvence müdürü ve mesul müdürü tarafından onaylanmış çapraz bulaşma ile teknik ve organizasyonel önlemlere ilişkin sağlığa dayalı maruziyet limitlerinden hareketle tanzim edilen risk değerlendirmesi raporu
- Risk değerlendirmesi sonucunda ortak alan ve/veya ekipmanda üretilecek ürünler söz konusu olduğunda teknik ve organizasyonel önlemlere ilişkin kanıtlayıcı dokümanlar
- Ortak ekipman kullanılan durumlar için temizlik validasyon protokolü (ve mevcut olduğu takdirde raporu) ile temizlik validasyonu kapsamında kullanılan analitik metotlara ait raporlar
- Üretimi planlanan ürünlerin birim formülleri ve akış şeması
- Üretilmesi planlanan ürünlere ait etkin madde bilgilerini içeren Ek-1 tablo
- Üretimi planlanan ürünlerin hangi ekipmanda üretileceğine dair ayrı bir tablo (ekipman numaralarıyla birlikte).

9.1.2 Bağımsız alanda Üretilecek Ürünler İçin Başvuru

- Başvurunun, Elektronik Başvuru Sistemi (EBS) üzerinden İlaç Denetim Dairesi Başkanlığına bağlı Yurtiçi Tesis Denetimleri Başvuru ve Takip Birimi altında tanımlanmış olan “*BTÜİY 7. Madde Kapsamındaki Başvuru ve Değerlendirme*” doküman tipinde yapılması gerekmektedir.
- **Bağımsız alanda** üretilecek ürünler için yapılacak başvurularda ise aşağıdaki dokümanlar elektronik ortamda sunulmalıdır.
 - Onay talep edilen ürünlerin sınıflarına göre hazırlanmış ürün listesi
 - Onay talep edilen ürünün/ürünlerin sınıfını belirten belge
 - Veteriner ilaçlar için veteriner ilaç ruhsatı,
 - Takviye edici gıdalar için onay belgesi
 - Kozmetik ürünler için kozmetik beyanı, ÜTS kaydı (Kurum tarafından ilgili ürün bildiriminin Kurumumuz tarafından kozmetik ürün olarak kayıt altına alındığına ilişkin kayıt)
 - Tıbbi cihazlar için ÜTS kaydı
 - İnsan doku ve hücre ürünleri için ruhsat/izin belgesi
 - İnsana uygulanan biyosidal ürünler kayıt/onay vb. belgesi
 - Bağımsız alan şartının sağlandığını kanıtlayan krokiler
 - HVAC çizimleri

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İDD-KLVZ-08	30.11.2021	22/01/2024	02	16/19

- Validasyon dokümanları
- Personel-materyal akış çizelgeleri
- Onay talep edilen ürünlerin Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri Yönetmeliğine göre tanımlaması yapılmış bağımsız alanlarda üretileceğine dair tesis mesul müdür beyanı
- Bağımsız alandaki tesisin bağımsız olduğunu ve risk oluşturmadığını gösteren tesis planı vb. çizimler.

9.1.3 Başvurunun Değerlendirilmesi

- Başvuru Kuruma ulaştıktan sonra Kurum tarafından başvuruya ait belgeler değerlendirilir ve başvuru dosyasında eksiklik varsa eksiklikler yazılı olarak bildirilir.
- Eksiklik bildirilmesi durumunda yeniden başvuru yapılarak başvuru dosyasının eksiksiz olarak tekrar gönderilmesi gerekmektedir. Sürecin takibini kolaylaştırmak için Kurum tarafından yazılan eksiklik yazısı sistemde başvuruya ilgi tutulmalıdır.
- Gönderilen eksiklik belgeleri Kurum tarafından tekrar değerlendirilir ve tüm eksiklikler tamamlanana kadar yukarıdaki süreç tekrarlanır.
- Başvuru dosyasının incelenmesini kolaylaştırmak ve süreci hızlandırmak adına başvuru içeriğinin tüm belgeleri eksiksiz içermesi, belgelerin birden fazla başvuruyla ayrı ayrı gönderilmemesi gerekmektedir.
- Eksiksiz olarak birime ulaşan başvuru tahakkuk açılır, ödemeyi müteakip başvuru değerlendirmeye alınır.
- Değerlendirme sonucu başvuru sahibine yazılı olarak bildirilir.
- Değerlendirme sonucunda firmadan ek doküman talep edilirse “BİRDEK Eksiklik Dokümanı” doküman tipinde talep edilen ek dokümanlar Kuruma sunulur. Eksik evrak sunulurken Kurum tarafından yazılan eksiklik yazısı sistemden ilgi tutulur.
- Firma tarafından gönderilen ek dokümanlar tekrar değerlendirilir.
- Başvurunun değerlendirme sonucu yazılı olarak başvuru sahibine bildirilir.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İDD-KLVZ-08	30.11.2021	22/01/2024	02	17/19

10.EKLER

- BİRDEK Başvuru Formu
- Örnek Risk Değerlendirme Raporu taslağı

11.REFERANSLAR

Bercu JP & Dolan DG, (2013). Application of the threshold of toxicological concern concept when applied to pharmaceutical manufacturing operations intended for short-term clinical trials. Regul Toxicol Pharmacol. 2013 Feb;65(1):162-7.

Dolan DG, Naumann BD, Sargent EV, Maier A, Dourson M (2005). Application of the threshold of toxicological concern concept to pharmaceutical manufacturing operations. Regul Toxicol Pharmacol, 43, 1-9.

EMA/CHMP/CVMP/SWP/169430/2012 sayılı Kılavuz

EMA/CHMP/CVMP/SWP/246844/2018 sayılı Doküman

Farmasötik Denetim İşbirliği Konvansiyonu (PIC/S) tarafından 1 Temmuz 2018 tarihinde yayımlanan PI 046-1 sayılı "GUIDELINE ON SETTING HEALTH BASED EXPOSURE LIMITS FOR USE IN RISK IDENTIFICATION IN THE MANUFACTURE OF DIFFERENT MEDICINAL PRODUCTS IN SHARED FACILITIES" Doküman

Güncel (Yürürlükteki) Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri İyi İmalat Uygulamaları Kılavuzu

Kroes R, Renwick A, Cheeseman M, Kleiner J, Mangelsdorf I, Piersma A, Schilter B, Schatter J, van Schothorst F, Vos JG, Würtzen G. (2004). Structure-based thresholds of toxicological concern (TTC): guidance for application to substances present at low levels in the diet. Fd Chem Toxicol 42, 65-83.

Munro IC, Renwick AG, Danielewska-Nikiel B (2008). The threshold of toxicological concern (TTC) in risk assessment. Toxicol Lett 180, 151-156.

https://echa.europa.eu/documents/10162/13628/09_read_across_webinar_en.pdf/4dbb2e64-408c-4d12-a605-e9f9b75615d8 (Erişim tarihi: 30.11.2019)

https://www.nikkakyo.org/reach/_userdata/V1/_documents/IUCLID-help/ch02s04s02.html (Erişim tarihi: 30.11.2019)

12.REVİZYON TARİHÇESİ

Revizyon	Değişiklik	Yürürlük Tarihi
R.00	İlk yayım.	03/04/2019
R.01	Kılavuz formatı ve numarası Kurum Kalite Sistemi ile uyumlaştırıldı.	15/11/2022

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İDD-KLVZ-08	30.11.2021	22/01/2024	02	18/19

R.02	Doküman tipleri güncellendi. BİRDEK başvuru değerlendirme sürecinde yapılan değişiklikler sebebi ile "9.BAŞVURU ŞEKLİ, İÇERİĞİ VE SÜRECİ" başlığı güncellendi.	22/01/2024
-------------	---	------------

13.YÜRÜRLÜK

Bu kılavuz onaylandığı tarihte yürürlüğe girer.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İDD-KLVZ-08	30.11.2021	22/01/2024	02	19/19