

Uyarı Mektubu

Sayın

ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA), 2022 tarihleri arasında’daki ilaç üretim tesisinizi denetledi.

Bu uyarı mektubu, aktif farmasötik bileşenler (API) için mevcut iyi üretim uygulamalarından (cGMP) önemli sapmaları özetlemektedir.

Üretim, işleme, ambalajlama veya tutma için yöntemleriniz, tesisleriniz veya kontrolleriniz API'niz Federal Gıda, İlaç ve Kozmetik Yasası (FD&C Yasası), 21 USC 351(a)(2)(B). cGMP'ye uygun olmadığından;

11 Ağustos 2022'de FDA 483 Formumuza verdiğiniz yanıtı ayrıntılı olarak inceledik ve sonraki yazışmalarınızı aldığımızı teyit ettik.

İncelememiz sırasında, denetçimiz aşağıdakiler dahil ancak bunlarla sınırlı olmamak üzere belirli sapmalar gözlemledi.

1. Verilere yetkisiz erişimi veya değişiklikleri önlemek için bilgisayarlı sistemler üzerinde yeterli kontrollerin uygulanmaması ve verilerin atlanmasını önlemek için yeterli kontrollerin bulunmaması.

Firmanız, elektronik veri ve yazılım sistemleri üzerinde sistem güvenliği ve erişim kontrolüne sahip değildi.

Analistlerinizin verileri silme ve üzerine yazma erişimi vardı. Denetçimiz, (IR) spektrofotometre bilgisayarındaki ve (UV-Vis) spektrofotometre bilgisayarındaki geri dönüşüm kutularında 100'ün üzerinde silinmiş dosya gözlemledi. Spesifik olarak, birden çok silinmiş analitik dosyanın dosya adında parti numaraları vardı ve **(b)(4) ile ilgili dosyaları içeriyordu.** (Firmanızın Amerika Birleşik Devletleri'ne ihraç ettiği API). Denetçi ayrıca, UV-Vis ve IR spektrofotometreleriniz için bağımsız bilgisayar sistemlerinin belirli kişilere atfedilebilecek kullanıcı adlarına sahip olmadığını ve bunun yerine ortak bir kullanıcı adı kullandığını gözlemledi. Windows işletim sisteminde oturum açmak için parola gerekmedi ve analitik yazılım herhangi bir ek kullanıcı oturumu açmayı gerektirmedi. Ayrıca, UV-Vis ve IR spektrofotometrelerinizi çalıştırmak için kullanılan bağımsız bilgisayarlarınızı yedeklemediniz.

Veri bütünlüğünü sağlamak için gerçekleştirilen eylemler, cGMP bilgisayar sistemlerinizdeki belirli bir kişiye atfedilebilir olmalı ve ekipman, yetkili personel dışında silme ve/veya değişiklikleri önlemek için uygun şekilde kontrol edilmelidir.

Yanıtınızda, otomatik veri sistemine erişimi ve izinleri kısıtladığınızı, bağımsız bilgisayarlı sistemler için yedekleme uygulamaları uyguladığınızı ve geri dönüşüm kutularında bulunan dosyaların içeriğini incelemek için soruşturma açtığınızı belirtiyorsunuz. Ancak yanıtınız yetersizdir çünkü önceki ilaç analizlerinin genel izlenebilirlik eksikliğini ele almamaktadır ve ilaçları serbest bırakmak için kullanılan önceki analitik verilerin geçerliliğini doğrulamaya yönelik kapsamlı bir strateji içermemektedir. Ek olarak, bu kontrollerin parti serbest bırakma ve diğer kalite inceleme kararları için güvenilen kayıtların eksiksiz ve doğru olmasını nasıl sağladığınızı da göstermediniz.

Bu mektuba yanıtınızda şunları belirtin:

- Bilgisayar sistemi güvenliği ve bütünlüğü için kapsamlı, üçüncü taraf değerlendirmesi ve DÖF planı. Laboratuvar bilgisayar sistemlerinizin her biri için tasarım ve kontrollerdeki güvenlik açıklarını ve uygun iyileştirmeleri tanımlayan bir rapor ekleyin. Bu, bunlarla sınırlı olmamak üzere aşağıdakileri içermelidir:
 - o Laboratuvarınızdaki hem bağımsız hem de ağdaki tüm ekipmanları içeren tüm donanımların listesi.
 - o Donanım, yazılım ve ağa bağlı olmayan sistemlerdeki (örn. PLC) güvenlik açıklarının belirlenmesi.
 - o Laboratuvar sistemlerinizin her biri için tüm yazılım yapılandırmalarının (hem ekipman yazılımı hem de LIMS) bir listesi, yönetici hakları dahil olmak üzere tüm kullanıcı ayrıcalıklarının ayrıntıları ve gözetim rolleri. Kullanıcı ayrıcalıklarıyla ilgili olarak, laboratuvar bilgisayar sistemlerine erişimi olan tüm personel seviyeleri ve bunların kurumsal bağlantıları ve unvanları için kullanıcı rollerini ve ilişkili kullanıcı ayrıcalıklarını (yönetici ayrıcalıkları olanlar için izin verilen özel izinler dahil) belirtin.
 - o Benzersiz kullanıcı adlarının/şifrelerin her zaman kullanılıp kullanılmadığı ve gizliliklerinin korunup korunmadığı dahil ancak bunlarla sınırlı olmamak üzere sistem güvenlik hükümleri.
 - o Prosedürel güncellemelerinizin ayrıntılı bir özeti ve kullanıcı rolü ataması ve kontrolleri için ilgili eğitim.
 - o Elektronik kayıtlarınızdaki bilgilerin tüm eklenmesine, silinmesine veya değiştirilmesine izin verildiğinden ve tüm verilerin saklandığından emin olmak için elektronik veriler üzerinde sürekli sıkı kontrol sağlamaya yönelik düzeltilmiş programınız.
 - o Elektronik kayıtlarınızdaki bilgilerin tüm eklenmesine, silinmesine veya değiştirilmesine izin verildiğinden ve tüm verilerin saklandığından emin olmak için kağıt tabanlı veriler üzerinde sürekli sıkı kontrol sağlamaya yönelik düzeltilmiş programınız.
 - o Uygun BT uzmanlığına sahip kalite güvence (KG) yöneticileri, yöneticileri ve iç denetçilerin gözetimi için hükümler (örn. altyapı; yapılandırma; ağ gereksinimleri; yönetici hakları dahil görevlerin ayrılığı).
 - o Tüm kalite kontrol testlerinin, ister kağıt tabanlı ister elektronik sistemlerde olsun, bir analist tarafından uygun şekilde yapılmasını ve ayrı bir sorumlu
 - o Bağımsız ekipmanlardan (örn. teraziler, pH ölçerler, su içeriği testi) elektronik sistemler yoluyla üretilen verilerin LIMS ağına entegrasyonunu artırmak için teknolojik iyileştirmeler.
 - o Denetim izi verilerini gözden geçirmeniz için ayrıntılı prosedürler.
 - o Laboratuvar verilerinin kontrolü, gözden geçirilmesi ve tamamen saklanması için ara kontrol önlemleri ve prosedür değişiklikleri.

2. Kalite biriminizin, bir API partisinin dağıtımından önce seri üretim kayıtlarını ve laboratuvar kontrol kayıtlarını gözden geçirmemesi.

Kalite biriminiz (KB), API'nin dağıtım için serbest bırakılmasından önce partiyle ilgili belgelerin yeterli şekilde değerlendirilmesini sağlamak için iyi tanımlanmış süreçlere veya diğer yeterli kontrol sistemlerine sahip değildi.

Kalite Biriminin Sorumlulukları

Kalite Biriminiz kromatografi sisteminiz için yazılımdaki her test sırasında oluşturulan ham verilerin tam kaydını incelememi. Örneğin KB, uygun yöntemlerin kullanıldığından, sıralamanın doğru şekilde ayarlandığından ve manuel entegrasyonun yeterince yapıldığından emin olmak için sistemdeki spektrum verilerini ve geçerli denetim izlerini incelememi.

Yanıtınızda, Amerika Birleşik Devletleri'nde ticari olarak dağıtılan API'nin piyasaya sürülmesi ve stabilitesi için kromatografi yazılımı tarafından oluşturulan verilerin elektronik incelemesini gerçekleştirmek için bir proses uygulamayı planladığınızı ve oluşturulan analitik verilerin bir risk değerlendirmesini gerçekleştireceğinizi belirtiyorsunuz.

Bununla birlikte, yanıtınız yetersiz çünkü bu mevcut verilerin elektronik incelemesinin nasıl gerçekleştirileceğine ilişkin süreci açıklayan yeterli ayrıntılardan yoksundur; örneğin, gözden geçiren kişinin her test sırasında kromatografi sistemlerinden elde edilen ham verilerin tam kaydını değerlendirip değerlendiremeyeceği gibi; kromatografi yöntemleri, enjeksiyon sekansları ve sistem uygunluğu açısından.

Laboratuvar Kontrol Kayıtları

KB'niz, cGMP belgelerinizdeki değişiklikleri önlemek için temel kontrollerin yürürlükte olduğundan emin olamadı. Örneğin, kalite kontrol (KK) laboratuvarında test sonuçlarının kaydedilmesi için kullanılan "analitik çalışma sayfası formları", formların üzerinde ne zaman ve kim tarafından belirlendiğini, belirleyen benzersiz bir numara, imza veya başka herhangi bir izlenebilir öge bulunmadığından kontrol edilmez. verildiği.

Yanıtınızda "analitik çalışma sayfası formlarının" izlenebilirliğini sağlamak için bir proses uygulamayı planladığınızı belirtiyorsunuz. Bununla birlikte, yanıtınız yetersizdir çünkü bu belgelerin yayınlandıktan sonra nasıl yönetileceğine ilişkin süreci açıklamak için yeterli ayrıntı sağlamadı ve önceki ilaç analizleri için genel izlenebilirlik eksikliğini araştırmayı veya bir risk değerlendirmesi yapmayı teklif etmediniz. (Eksik analitik veri kayıtlarının API kalitesi değerlendirmeniz üzerindeki etkisini incelemek için.)

KB'niz, parti serbest bırakma kararları verirken her test sırasında oluşturulan tüm ham verileri ve tamamlanmış tüm laboratuvar kontrol kayıtlarını incelemelidir.

Bu mektuba yanıt olarak şunları sağlayın:

- Herhangi bir manuel entegrasyon adımının, KB'niz tarafından onaylanan ve denetlenen bir protokole göre yalnızca tanımlanmış, sınırlı koşullar altında gerçekleştirilmesini sağlamak için uygulayacağınız kontrollere genel bakış.
- Süresi dolmuş ABD'de pazarlanan ürünler için UV-Vis ve IR spektrofotometreleriniz için tüm kromatografik manuel entegrasyon örneklerinin kapsamlı bir incelemesi. Analiziniz için kullandığınız manuel entegrasyon parametreleri için bilimsel gerekçe sağlayın. Bilimsel doğrulaması olmayan entegrasyonlar için, yeniden entegrasyon planınızı uygun yeniden entegrasyon parametreleriyle sağlayın. Yeniden entegrasyon sonuçlarının, belirlenmiş API kabul kriterlerinize uyup uymadığını değerlendirin. Spesifikasyon dışı (SDD) sonuçlar belirlenirse, ilaçlarınızın kalitesinden emin olmak için alınan önlemleri belirtin.
- Son kullanma tarihi içinde ABD'de pazarlanan ürünler için piyasaya sürülen yeniden test tarihleri içindeki tüm seriler için bir yeniden analiz planı.
- Dokümantasyon uygulamalarının nerede yetersiz olduğunu belirlemek için üretim ve laboratuvar operasyonlarınız boyunca kullanılan dokümantasyon sistemlerinin eksiksiz bir değerlendirmesi. Operasyonunuz boyunca atfedilebilir, okunaklı, eksiksiz, orijinal, doğru, eşzamanlı kayıtları tutmanızı sağlamak için firmanızın dokümantasyon uygulamalarını kapsamlı bir şekilde iyileştiren ayrıntılı bir DÖF planı ekleyin.

Veri Bütünlüğü İyileştirme

Kalite sisteminiz, ürettiğiniz ilaçların güvenliğini, etkililiğini ve kalitesini desteklemek için verilerin doğruluğunu ve bütünlüğünü yeterince garanti etmiyor. cGMP uyumlu veri bütünlüğü uygulamalarının oluşturulması ve izlenmesine ilişkin rehberlik için FDA'nın *Veri Bütünlüğü ve İlaç CGMP Uyumluluğu* kılavuz belgesine bakın : <https://www.fda.gov/files/drugs/published/Data-Integrity-and-Compliance-With-Endüstri için Güncel-İyi-Üretim-Uygulaması-Rehberliği.pdf> .

Bu mektuba yanıt olarak şunları sağlayın:

A. Amerika Birleşik Devletleri'ne dağıtılan ilaçlara ilişkin veri incelemesinin sonuçları da dahil olmak üzere, veri kayıtlarındaki ve raporlamadaki yanlışlıkların boyutuna yönelik kapsamlı bir araştırma. Kapsamın ayrıntılı bir açıklamasını ve veri bütünlüğündeki gecikmelerinizin temel nedenlerini ekleyin.

B. Gözlenen başarısızlıkların ilaçlarınızın kalitesi üzerindeki potansiyel etkilerinin güncel bir risk değerlendirmesi. Değerlendirmeniz, veri bütünlüğünün bozulmasından etkilenen ilaçların serbest bırakılmasının hastalar açısından neden olduğu risklerin analizlerini ve devam eden operasyonların ortaya çıkardığı risklerin analizlerini içermelidir.

C. Global DÖF planınızın ayrıntılarını içeren firmanız için bir yönetim stratejisi. Ayrıntılı düzeltici eylem planı, mikrobiyolojik ve analitik veriler, üretim kayıtları ve FDA'ya sunulan tüm veriler dahil olmak üzere firmanız tarafından üretilen tüm verilerin güvenilirliğini ve eksiksizliğini nasıl sağlamayı planladığınızı açıklamalıdır.

cGMP Danışmanı Önerilir

Firmanızda belirlediğimiz sapmaların doğasına bağlı olarak, CGMP gerekliliklerini karşılamada firmanıza yardımcı olması için 21 CFR 211.34'te belirtilen niteliklere sahip bir danışman tutmalısınız. Nitelikli danışman ayrıca, firmanızın FDA ile uyumluluk durumunu çözüme kavuşturmadan önce, cGMP uyumluluğu için tüm operasyonunuzda kapsamlı bir denetim gerçekleştirmeli ve CAPA'larınızın tamamlanmasını ve etkililiğini değerlendirmelidir.

Çözüm

Bu mektupta belirtilen sapmaların, tesisinizde var olan tüm sapmaları içeren bir liste olması amaçlanmamıştır. Herhangi bir sapmanın nedenlerini araştırıp belirlemekten ve bunların tekrarını veya başka sapmaların oluşmasını önlemekten siz sorumlusunuz.

Herhangi bir sapmayı derhal düzeltin. FDA, herhangi bir sapma tamamen giderilene ve biz cGMP'ye uygunluğunuzu onaylayana kadar, firmanızı bir ilaç üreticisi olarak listeleyen yeni uygulamaların veya eklerin onayını vermeyebilir. Herhangi bir sapma için düzeltici eylemleri tamamladığınızı doğrulamak için yeniden inceleyebiliriz.

Bu mektup size bulgularımızı bildirmekte ve yukarıdaki eksiklikleri gidermeniz için size bir fırsat sunmaktadır. Bu mektubu aldıktan sonra, bu ofise 15 iş günü içinde yazılı olarak yanıt verin . Herhangi bir sapmayı ele almak ve bunların tekrarını önlemek için ne yaptığınızı belirtin. Faaliyetlerinizi ve uygulamalarınızı değerlendirmeye devam ederken, bu mektuba yanıt olarak, değerlendirmemiz için ek bilgiler sağlayabilirsiniz. Düzeltici faaliyetleri 15 iş

günü içinde tamamlayamazsanız, gecikme nedenlerinizi ve tamamlama programınızı belirtin.