

Modül 2

Ortak Teknik Doküman (CTD) Özetleri

Modül 2.1	Ortak Teknik Doküman İçindekiler Tablosu (Modül 2 – 5)
Modül 2.2	Giriş
Modül 2.3	Genel Kalite Özeti
Modül 2.4	Klinik Dışı Genel Özet
Modül 2.5	Klinik Genel Özet
Modül 2.6	Klinik Dışı Özet
Modül 2.7	Klinik Özet

Modül 2.1

Ortak Teknik Doküman İçindekiler Tablosu (Modül 2 – 5)

Modül 2: Ortak Teknik Doküman Özetleri

- 2.1 CTD İçindekiler Tablosu (Modül 2 – 5)
- 2.2 CTD Giriş
- 2.3 Genel Kalite Özeti
- 2.4 Klinik Dışı Genel Özet
- 2.5 Klinik Genel Özet
- 2.6 Yazılı ve Çizelgeli Klinik Dışı Özet
 - Farmakoloji
 - Farmakokinetik
 - Toksikoloji
- 2.7 Klinik Özet
 - Biyofarmasötik ve İlgili Analitik Yöntemler
 - Klinik Farmakoloji Araştırmaları
 - Klinik Etkinlik
 - Klinik Güvenilirlik
 - Bireysel Araştırmaların Özetleri

Modül 3: Kalite

- 3.1 Modül 3 İçindekiler Tablosu
- 3.2 Veri Kitleti
- 3.3 Anahtar Literatür Referansları

Modül 4: Klinik Dışı Araştırma Raporları

- 4.1 Modül 4 İçindekiler Tablosu
- 4.2 Araştırma Raporları
- 4.3 Literatür Referansları

Modül 5: Klinik Araştırma Raporları

- 5.1 Modül 5 İçindekiler Tablosu
- 5.2 Tüm Klinik Araştırmaların Çizelgeli Listesi
- 5.3 Klinik Araştırma Raporları
- 5.4 Literatür Referansları

Modül 2.2

Giriş

Tıbbi ürünün genel girişı, farmakolojik sınıfını, etki mekanizmasını ve öngörülen klinik kullanımını içermelidir. Genel olarak, bu giriş bölümü bir sayfayı geçmemelidir.

Modül 2.3

Genel Kalite Özeti

Genel Kalite Özeti, Modül 3'deki Veri Kitlesinin kapsamını ve ana hatlarını izleyen bir özetir. Genel Kalite Özeti halen Modül 3'ün veya CTD'nin diğer bölümlerine dahil edilmemiş olan bilgi, veri ya da gerçeklemeleri içermemelidir.

Genel Kalite Özeti her bir bölümden yeterli bilgi içererek, kaliteyi inceleyen kişiye Modül 3'ün genel bir özetini sağlamalıdır. Genel Kalite Özeti aynı zamanda ürünün kritik önem taşıyan anahtar parametrelerini vurgulamalı ve örneğin kılavuzların izlenmemiş olduğu durumlarda haklı gerekçeler sunulmalıdır. Genel Kalite Özeti, Kalite Modülündeki bölümlerden gelen bilgileri ve diğer Modüllerden gelen destekleyici bilgileri (örn., CTD-S modülünde tartışılan toksikolojik araştırmalar yoluyla safsızlıkların niteliğinin belirlenmesi) ve diğer Modüllerdeki cilt ve sayfa numaralarına yapılan göndermeleri kapsayan bir anahtar konular tartışmasını içermelidir.

Normal olarak bu Genel Kalite özeti, tablolar ve şekiller hariç, 40 sayfalık metni aşmamalıdır. Biyoteknolojik ürünler ve daha karmaşık prosesler kullanılarak üretilmiş ürünler için, bu belge daha uzun olabilir ancak normal olarak (tablolar ve şekiller hariç) 80 sayfalık metni aşmamalıdır.

Aşağıda *italik* yazılmış metin, tablolar, şekiller veya diğer maddelerin doğrudan Modül 3'den aktarılabilceği durumları göstermektedir.

GİRİŞ

Giriş bölümü uluslar arası mülkiyete haiz olan adı, uluslar arası mülkiyete haiz olmayan adı, etkin maddenin Avrupa Farmakopesi adı veya ortak adı, firma adı, dozaj formu/formları, doz/dozlar, Avrupa Farmakopesi Standart Terimlerinin yürürlükteki sürümüne göre uygulama yolu ve öngörülen endikasyon/endikasyonlar.

2.3.S ETKİN MADDE (İSİM, İMALATÇI)

2.3.S.1 Genel Bilgi (İsim İmalatçı)

3.2.S.1'de yer alan bilgiler dahil edilmelidir.

2.3.S.2 İmalat (isim, imalatçı)

3.2.S.2'de yer alan bilgiler dahil edilmelidir:

- İmalatçı hakkında bilgi;
- İmalat prosesinin (örneğin, başlangıç materyalleri, kritik aşamalar ve yeniden işleme ile ilgili bilgileri içerecek şekilde) ve uygun kalitede materyallerin rutin ve tutarlı üretimini sağlaması amaçlanan kontrollerin kısa bir tanımı;
- 3.2.S.2.2'de sağlandığı şekilde, bir işlem akış şeması;
- 3.2.S.2.3'de açıklandığı şekilde, etkin maddenin imalatında kullanılan biyolojik kökenli hammaddeler, Kaynak ve Başlangıç Materyalinin tanımı;

- Kritik imalat aşamaları, proses kontrolleri ve kabul kriterlerinin seçimi ve geçerliğinin doğrulanmasına ilişkin bir tartışma. 3.2.S.2.4’de açıklandığı şekilde, kritik proses ara ürünleri vurgulanmalıdır;
- 3.2.S.2.5’de açıklandığı şekilde, proses validasyonu ve/veya değerlendirmesinin tanımı;
- 3.2.S.2.6’da açıklandığı şekilde, geliştirme süreci boyunca yapılan önemli imalat değişiklikleri ve ürünün tutarlılığının değerlendirilmesinde varılan sonuçların kısa bir özeti. Genel Kalite özeti ayrıca, bu dosyanın Ortak Teknik Doküman-S ve Ortak Teknik Doküman-E modüllerinde verildiği şekilde, bu imalat değişikliklerinden etkilenen serilerin kullanıldığı klinik dışı ve klinik araştırmalara yapılan göndermeleri de içermelidir.

2.3.S.3 Tanımlama (isim, imalatçı)

Yeni Kimsayal Molekül (NCE) İçin

3.2.S.3.1’de açıklandığı şekilde, yapı ve izomerizm bulgularının yorumlanmasının bir özeti dahil edilmelidir.

Etkin maddenin kiral olması halinde, klinik dışı ve klinik araştırmalarda spesifik stereoizomerlerin mi yoksa stereoizomerlerin bir karışımının mı kullanıldığı belirtilmeli ve pazarlanması amaçlanan son üründe kullanılacak etkin maddenin stereoizomerine ilişkin bilgi verilmelidir.

Biyoteknolojik ürünler için

3.2.S.3.1’de açıklandığı şekilde, arzu edilen ürün ve ürünle ilgili maddelerin bir tanımı ve genel özellikler, tipik özellikler ve tanımlama verilerinin (örneğin, primer ve daha yüksek düzeyli yapı ve biyolojik aktivite) bir özeti dahil edilmelidir.

NCE ve biyoteknolojik ürünler için

Genel Kalite özeti sentez, imalat ve/veya degradasyon sonucu ortaya çıkan potansiyel ve gerçek safsızlıklar ile ilgili verileri özetlemeli ve bireysel ve toplam safsızlıklar için saptanan kabul kriterlerin dayanağını özetlemelidir. Genel Kalite Özeti aynı zamanda, klinik dışı çalışmalarda, klinik çalışmalarda kullanılan etkin madde serilerindeki ve öngörülen ticari prosese göre üretilen tipik serilerdeki safsızlık düzeylerini de özetlemelidir. Genel Kalite Özeti öngörülen safsızlık limitlerinin nasıl nitelendirildiğini belirtmelidir.

3.2.S.3.2’de sağlanan verilerin çizelgeli bir özeti, uygun olan durumlarda grafiksel gösterimle birlikte dahil edilmelidir.

2.3.S.4 Etkin Maddenin Kontrolü (isim, imalatçı)

Spesifikasyonların geçerliğinin doğrulanması, analitik prosedürler ve validasyonun kısa bir özeti dahil edilmelidir.

3.2.S.4.1’de belirtilen spesifikasyonlar sunulmalıdır.

3.2.S.4.4’de belirtilen seri analizlerinin çizelgeli bir özeti, uygun olan durumlarda grafiksel gösterimle birlikte dahil edilmelidir.

2.3.S.5 Referans Standartlar veya Materyaller (isim, imalatçı)

3.2.S.5’de yer alan bilgiler (uygun olan durumlarda çizelgeli sunum) dahil edilmelidir.

2.3.S.6 Kap Kapak Sistemi (isim, imalatçı)

3.2.S.6’da yer alan bilgilere ilişkin kısa bir açıklama ve tartışma dahil edilmelidir.

2.3.S.7 Stabilité (isim, imalatçı)

Bu bölüm, 3.2.S.7.1’de açıklandığı şekilde, yapılan araştırmaların bir özetini (koşullar, seriler, analiz prosedürleri) ve sonuçlar ile değerlendirmeler, öngörülen saklama koşulları, tekrar test tarihi veya raf ömrüne ilişkin kısa bir tartışmayı içermelidir.

3.2.S.7.2’de açıklandığı şekilde, onay sonrası stabilite protokolü dahil edilmelidir.

3.2.S.7.3’de belirtilen stabilite sonuçlarının çizelgeli bir özeti, uygun olan durumlarda grafiksel gösterimle birlikte dahil edilmelidir.

2.3.P TIBBİ ÜRÜNÜ (İSİM, DOZAJ FORMU)

2.3.P.1 İlaç ürününün Tanımı ve Bileşimi (isim, dozaj formu)

3.2.P.1’de belirtilen bilgiler sağlanmalıdır.

3.2.P.1’de belirtilen bileşim sağlanmalıdır.

2.3.P.2 Farmasötik Geliştirme (isim, dozaj formu)

3.2.P.2’de yer alan bilgi ve verilere ilişkin bir tartışma sunulmalıdır.

Klinik çalışmalarda kullanılan formülasyonların bileşiminin çizelgeli bir özeti ve uygun olan durumlarda dissolüsyon profillerinin sunumu sağlanmalıdır.

2.3.P.3 İmalat (isim, dozaj formu)

3.2.P.3’den alınan bilgiler aşağıdakileri içermelidir:

- İmalatçı hakkında bilgi.
- İmalat prosesinin ve uygun kalitede ürünün rutin ve tutarlı üretimini sağlaması amaçlanan kontrollerin kısa bir tanımı.
- *3.2.P.3.3’de sağlandığı şekilde, bir işlem akış şeması.*
- 3.2.P.3.5’de açıklandığı şekilde, proses validasyonu ve/veya değerlendirmesinin kısa bir tanımı.

2.3.P.4 Yardımcı Maddelerin Kontrolü (isim, dozaj formu)

3.2.P.4’de açıklandığı şekilde, yardımcı maddelerin kalitesine ilişkin kısa bir özet dahil edilmelidir.

2.3.P.5 Tıbbi Ürünün Kontrolü (isim, dozaj formu)

Spesifikasyonların doğrulanmasının kısa bir özeti, analitik prosedürler ve validasyonun ile safsızlıkların tanımlanmasının bir özeti sağlanmalıdır.

3.2.P.5.1’de belirtilen spesifikasyonlar sunulmalıdır.

3.2.P.5.4’de belirtilen seri analizlerinin çizelgeli bir özeti, uygun olan durumlarda grafiksel gösterimle birlikte dahil edilmelidir.

2.3.P.6 Referans Standartlar veya Materyaller (isim, dozaj formu)

3.2.P.6’da yer alan bilgiler (uygun olan durumlarda çizelgeli sunum) dahil edilmelidir.

2.3.P.7 Kap Kapak Sistemi (isim, dozaj formu)

3.2.P.7’de yer alan bilgilere ilişkin kısa bir açıklama ve tartışma dahil edilmelidir.

2.3.P.8 Stabilite (isim, dozaj formu)

Bu bölüm, yapılan araştırmaların bir özetini (koşullar, seriler, analiz prosedürleri) ve stabilite araştırmalarının sonuçlar ile değerlendirmeleri ve veri analizine ilişkin kısa bir tartışmayı içermelidir. Saklama koşulları ve raf ömrü ve eğer gerekliyse, kullanım sırasında saklama koşulları ve raf ömrü ile ilgili olarak varılan sonuçlar verilmelidir.

3.2.P.8.3’de belirtilen stabilite sonuçlarının çizelgeli bir özeti, uygun olan durumlarda grafiksel gösterimle birlikte dahil edilmelidir.

3.2.P.8.2’de açıklandığı şekilde, onay sonrası stabilite protokolü sağlanmalıdır.

2.3.A EKLER

2.3.A.1 Tesisler ve Donanım (isim, imalatçı)

Biyoteknoloji:

3.2.A.1 altında açıklanan tesis bilgilerinin bir özeti dahil edilmelidir.

2.3.A.2 Adventisyel Ajanların Güvenilirlik Değerlendirmesi (isim, dozaj formu, imalatçı)

Üretimdeki endojen ve adventisyel ajanların kontrolü için uygulanan önlemlere ilişkin bir tartışma dahil edilmelidir.

3.2.A.2’de belirtilen, viral klirens için indirgeme faktörlerinin çizelgeli bir özeti sağlanmalıdır.

2.3.A.3 Yardımcı Maddeler

2.3.R BÖLGESEL BİLGİ

3.2.R’de verildiği şekilde, bölgeye özgü bilgilerin kısa bir tanımı uygun olan durumlarda dahil edilmelidir.

Modül 2.4

Klinik Dışı Genel Özet

KLİNİK DIŞI GENEL ÖZET

Klinik Dışı Genel Özet, Ortak Teknik Dokümanda yer alan bilgileri bütünüleyici bir genel analizini sağlamalıdır. Genel olarak, Klinik Dışı Genel Özet yaklaşık 30 sayfayı geçmemelidir.

Genel Konular

Klinik Dışı Genel Özet, farmasötik ürünün bütünüleyici ve kritik bir farmakolojik, farmakokinetik ve toksikolojik değerlendirmesini sunmalıdır. Araştırmaların yürütülmesine ilişkin kılavuzların mevcut olduğu durumlarda, bunlar dikkate alınmalı ve bu kılavuzlardan herhangi bir sapma tartışılmalı ve haklı gerekçeleri gösterilmelidir. Klinik dışı test stratejisi tartışılmalı ve haklı gerekçeleri gösterilmelidir. Sunulan araştırmaların İyi Laboratuvar Uygulamaları durumu hakkında yorum bulunmalıdır. Klinik dışı bulgular ile beşeri tıbbi ürünlerin kalite özellikleri, klinik çalışmaların sonuçları ya da ilgili ürünlerle görülen etkiler arasındaki herhangi bir bağlantı uygun biçimde belirtilmelidir.

Biyoteknolojik olarak elde edilen ürünler dışında, etkin madde ve üründe bulunan safsızlıklar ve degradasyon ürünleri ve bunların potansiyel farmakolojik ve toksikolojik etkileri hakkında bilinen tüm bilgilere ilişkin bir değerlendirme dahil edilmelidir. Bu değerlendirme, etkin madde ve üründe öngörülen safsızlık limitlerinin geçerliğinin doğrulanmasının bir bölümünü oluşturmalı ve kalite dokümantasyonuna uygun göndermeleri içermelidir. Klinik dışı araştırmalarda kullanılan bileşik ile pazarlanacak ürün arasında kiralite, kimyasal form ve safsızlık profili açısından tüm farklılıkların olası sonuçları tartışılmalıdır. Biyoteknolojik olarak elde edilen ürünler için, klinik dışı araştırmalarda, klinik araştırmalarda kullanılan materyal ve pazarlanması öngörülen materyalin karşılaştırılabilirliği değerlendirilmelidir. Eğer bir tıbbi ürün yeni bir yardımcı madde içeriyorsa, bunun güvenilirliği ile ilgili bilgilere ilişkin bir değerlendirme sunulmalıdır.

İlgili bilimsel literatür ve ilgili ürünlerin özellikleri dikkate alınmalıdır. Eğer başvuru sahibi tarafından yapılan araştırmaların yerine yayımlanmış bilimsel literatüre ayrıntılı referanslar kullanılacaksa, bu, söz konusu araştırmaların tasarımını ve mevcut kılavuzlardan sapmaları inceleyen uygun bir gerekçelendirme ile desteklenmelidir. Ayrıca, referans gösterilen araştırmalarda kullanılan etkin madde serilerinin kalitesine ilişkin bilgilerin kullanılabilirliği de tartışılmalıdır.

Klinik Dışı Genel Özet, Çizelgeli Özetlere uygun referans alıntıları aşağıdaki formatta içermelidir: (Tablo X.X, Araştırma/Rapor Numarası).

İçerik ve Yapısal Format

Klinik Dışı Genel Özet aşağıdaki sıralamayla sunulmalıdır:

- Klinik dışı test stratejisi genel özeti
- Farmakoloji
- Farmakokinetik
- Toksikoloji
- Bütünüleyici genel özet ve varılan sonuçlar
- Literatür alıntılarının listesi

Farmakodinamik etkileri, etki mekanizması ve potansiyel yan etkileri saptamak amacıyla yapılan araştırmalar değerlendirilmeli ve ortaya çıkan herhangi bir sorunun anlamlılık düzeyi dikkate alınmalıdır.

Farmakokinetik, toksikokinetik ve metabolizma verilerinin değerlendirilmesi, kullanılan analiz yöntemlerinin, farmakokinetik modeller ve elde edilen parametrelerin geçerliğini ele almalıdır. Farmakoloji veya toksikoloji araştırmaları kapsamında, belirli bazı konuların (rn., hastalık durumlarının etkisi, fizyolojik değişiklikler, ürün karşıtı antikorlar, toksikokinetik verilerin çapraz-tür şeklinde değerlendirilmesi) daha ayrıntılı olarak dikkate alınmasına gönderme yapılması uygun olabilir. Veriler arası uyumsuzluklar tartışmalıdır. Hayvanlarda ve insanlarda sistemik etkilenim karşılaştırmaları ve türler arası metabolizma karşılaştırmaları (AUC, Cmax ve diğer uygun parametreler) tartışılmalı ve klinik dışı araştırmaların insanlarda potansiyel advers etkilerin kestirilmesi için kullanılabilirliği ve sınırlılıkları vurgulanmalıdır.

Toksik etkilerin başlangıcı, şiddeti ve süresi, doza bağlılıkları ve geri dönüşlülük (veya geri dnşszlk) dereceleri ve türle ilişkili veya cinsiyetle ilişkili farklılıkları değerlendirilmeli ve özellikle aşağıdakiler açısından önemli özellikleri tartışılmalıdır:

- Farmakodinami
- Toksik belirtiler
- Ölüm nedenleri
- Patolojik bulgular
- Genotoksik aktivite – bileşiğin kimyasal yapısı, etki mekanizması ve bilinen genotoksik bileşiklerle ilişkisi
- Bileşiğin kimyasal yapısı bağlamında karsinojenik potansiyeli, bilinen karsinojenlerle ilişkisi, genotoksik potansiyeli ve maruz kalma verileri
- İnsanlar için karsinojenik risk – eğer epidemiyolojik veriler mevcutsa, bunlar dikkate alınmalıdır
- Fertilite, embriyoftal geleişim, pre- ve post-natal toksisite
- Genç hayvanlarda yapılan araştırmalar
- Gebelik ncesi ve sırasında, laktasyon sırasında ve pediatrik geleişim sırasında kullanımın sonuçları
- Lokal tolerans
- Diğer toksisite araştırmaları ve/veya özel sorunların açıklanmasına yönelik araştırmalar

Toksikoloji çalışmalarının değerlendirilmesi, belirli bir etkiyi ve/veya fenomeni aydınlatan tüm anlamlı verilerin bir araya getirilebileceği mantıksal bir sıra içinde düzenlenmelidir. Hayvanlardan elde edilen verilerin insanlara yansıtılması aşağıdakilerle bağlantılı olarak dşnlmelidir:

- Kullanılan hayvan türü
- Kullanılan hayvan sayısı
- Kullanılan uygulama yolları
- Kullanılan dozaj
- Tedavi ya da araştırmanın süresi

- İnsanlarda önerilen maksimum dozlardaki etkilenimlerle ilgili olarak, toksikoloji türlerinde hiç advers etki gözlenmeyen düzeylerde ve toksik dozlardaki sistemik etkilenimler. Bu bilgileri özetleyen tablolar veya şekillerin kullanılması önerilmektedir.
- İnsanlarda beklenen ya da gözlenen etkiyle ilgili olarak, etkin maddenin klinik dışı araştırmalarda gözlenen etkisi.

Bütün hayvan deneylerine alternatiflerin kullanılması halinde, bunların bilimsel geçerliliği tartışılmalıdır.

Bütünleyici özet ve varılan sonuçlar, beşeri tıbbi ürünlerin klinik dışı araştırmalarda gösterilen özelliklerini açıkça tanımlamalı ve ürünün amaçlanan klinik kullanımı açısından güvenilirliğini destekleyen mantıklı, kanıtlanmış sonuçlara ulaşmalıdır. Farmakoloji, farmakokinetik ve toksikoloji sonuçları dikkate alınarak, klinik dışı bulguların, bu ilacın insanlar tarafından güvenilir kullanımı açısından olası etkileri (yani, ambalaj uygulanabilirliği) tartışılmalıdır.

Modül 2.5

Klinik Genel Özet

Giriş

Klinik Genel Özet, CTD’de klinik verilerin kritik analizini amaçlamaktadır. Klinik Genel Özet, kapsamlı Klinik Özet, bireysel klinik araştırma raporları (ICH E3) ve diğer ilgili raporlarda sağlanan başvuru verilerine gönderme yapacaktır; ancak esas olarak bu verilerin sonuçlarını ve olası etkilerini sunmalı ve bunları özetle tekrarlamamalıdır. Spesifik olarak, Klinik Özet CTD’deki klinik bilgilerin somut gerçeklere dayanan ayrıntılı bir özetini sağlamalı ve Klinik Genel Özet tüm diğer ilgili bilgilerle (örn., ilgili hayvan verileri veya olası klinik sonuçları olabilen ürün kalitesi ile ilgili konular) birlikte bu bulguların özlü bir tartışma ve yorumunu sağlamalıdır.

Klinik Genel Özet esas olarak ruhsatlandırma makamları tarafından bir ruhsat başvurusunun klinik bölümlerinin incelenmesinde kullanılmak üzere hazırlanır. Ayrıca, başvurusunun diğer bölümlerinin incelenmesinde görev alan ruhsatlandırma kurumu personeli için genel klinik bulgular için yararlı bir referans da olmalıdır. Klinik Genel Özet ; geliştirme programı ve araştırma sonuçlarının güçlü yönleri ve sınırlılıklarını sunmalı, tıbbi ürünün amaçlanan kullanımındaki yarar ve risklerini analiz etmeli, araştırma sonuçlarının kullanma talimatı bilgilerinin kritik bölümlerini nasıl desteklediğini açıklamalıdır.

Klinik Genel Özet :

- Araştırma tasarımıyla ilgili kritik kararlar dahil olmak üzere, bir tıbbi ürünün klinik geliştirilmesine genel yaklaşımı tanımlamalı ve açıklamalı,
- Araştırmaların tasarım ve performansının kalitesini değerlendirmeli ve iyi klinik uygulamalarına (İKU) uyumla ilgili bir bildirim içermeli,
- Klinik bulgularla ilgili, önemli sınırlılıkları da içeren (örn., özellikle anlamlı bir aktif karşılaştırma ürünüyle karşılaştırmaların bulunmaması; bazı hasta popülasyonları, uygun sonlanım noktaları ya da kombinasyon tedavisinde kullanım hakkında bilgi bulunmaması) kısa bir genel özet sağlamalı,
- Güvenilirlik ve etkinlik bulgularının öngörülen doz ve hedef endikasyonu nasıl desteklediğine ilişkin bir yorum içermeli ve kullanma talimatı bilgileri ile diğer yaklaşımların yararları nasıl optimize edip, riskleri nasıl kontrol altına alacağına ilişkin bir değerlendirme dahil olmak üzere, yararlar ve risklerin anlamlı klinik araştırmalarda varılan sonuçlara dayanan bir değerlendirmesini sağlamalı
- Geliştirme sırasında karşılaşılan belirli etkinlik ve güvenilirlik sorunlarını ve bunların nasıl değerlendirilip, çözümlendiğini ele almalı,
- Çözümlememiş sorunları açığa çıkarmak, bunların neden onay için engel oluşturmaması gerektiğini açıklamak ve bunları çözümlmek için planlar tanımlamalı,
- Kullanma talimatı bilgilerinin önemli veya olağan dışı yönlerinin temelini açıklamalıdır.

Klinik Genel Özet nispeten kısa bir doküman olmalıdır (yaklaşık 30 sayfa). Ancak, bu dokümanın uzunluğu başvurunun kompleksliğine bağlı olarak değişecektir. Kısalık ve anlaşılabilirliği kolaylaştırmak için metin içinde grafikler ve tabloların kullanılması teşvik edilmektedir. Başka yerde bütün olarak sunulmuş materyalin Klinik Genel Özette tekrarlanması amaçlanmamaktadır; Klinik Özet ve Modül 5’de sağlanan daha ayrıntılı sunumların referans gösterilmesi teşvik edilmektedir.

İçindekiler Tablosu

- 2.5.1 Ürün Geliştirme Gerekçesi
- 2.5.2 Biyofarmasötik Genel Özeti
- 2.5.3 Klinik Farmakoloji Genel özeti
- 2.5.4 Etkinlik Genel özeti
- 2.5.5 Güvenilirlik Genel özeti
- 2.5.6 Yararlar ve Risklere İlişkin Varılan Sonuçlar
- 2.5.7 LiteratürReferanslar

Klinik Genel Özet Bölümlerinin İçeriğinin Ayrıntılı Tartışılması

2.5.1 Ürün Geliştirme Gerekçesi

Tıbbi ürünün geliştirilme gerekçesine ilişkin tartışma:

- Tıbbi ürünün farmakolojik sınıfını saptamalıdır
- Tıbbi ürünün tedavi etmesi, önlemesi ya da teşhis etmesi amaçlanan (hedeflenen endikasyon) özel klinik/fizyopatolojik durumu tanımlamalıdır
- Tıbbi ürünün araştırılan endikasyonlar açısından incelenmesini destekleyen bilimsel ön bilgiyi kısaca özetlemelidir
- Devam eden ve planlanan klinik araştırmalar ve programın bu noktasında başvuru yapma kararının dayanağı dahil olmak üzere, tıbbi ürünün klinik geliştirme programını kısaca açıklamalıdır. Yabancı klinik verilerin (ICH E5) kullanılmasına ilişkin planları kısaca açıklamalıdır.
- Araştırmaların tasarım, yürütme ve analiziyle ilgili olarak güncel standart araştırma yaklaşımlarıyla uyum ya da uyumsuzluğu not etmeli ve açıklamalıdır. İlgili yayımlanmış literatür referans gösterilmelidir. Ruhsatlandırma kılavuzu ve tavsiyesi (en azından bu Klinik Genel özetin sunulduğu bölge veya bölgelerden), bu tavsiyenin nasıl uygulamaya koyulacağı tartışılarak tanımlanmalıdır. Resmi tavsiye dokümanları (örn., resmi toplantı tutanakları, resmi danışmanlık, ruhsatlandırma makamlarından gelen yazılar) referans gösterilmeli, Modül 5’in referanslar bölümüne kopyaları eklenmelidir.

2.5.2 Biyofarmasötik Genel Özeti

Bu bölümün amacı ruhsatlandırılacak tıbbi ürüne ait formülasyonların etkinlik ve/veya güvenilirliğini etkileyebilecek biyoyararlanımla ilgili önemli konuların kritik analizini sunmaktır (örn., dozaj formu/doz orantısallığı, ruhsatlandırılacak tıbbi ürünün formülasyonu ve klinik çalışmalarda kullanılan formülasyonlar arasındaki farklılıklar ve gıdaların tıbbi ürün üzerindeki etkisi).

2.5.3 Klinik Farmakoloji Genel Özeti

Bu bölümün amacı, farmakokinetik (FK), farmakodinamik (FD) ve Ortak Teknik dokumandaki ilgili in vitro verilerin kritik analizini sunmaktır. Bu analiz tüm ilgili verileri dikkate almalı ve bu verilerin varılan sonuçları neden ve nasıl desteklediğini açıklamalıdır. Analiz olağan dışı sonuçları ve bilinen veya potansiyel sorunları vurgulamalı ya da bunların bulunmadığını belirtmelidir. Bu bölüm aşağıdakileri ele almalıdır:

Farmakokinetik (örnekler)

- Sağlıklı gönüllüler, hastalar ve özel popülasyonlarda karşılaştırmalı farmakokinetik
- İçerden gelen faktörler (örn., yaş, cinsiyet, ırk, böbrek ve karaciğer bozukluğu) ve dışarıdan gelen faktörler (örn., sigara içme, birlikte kullanılan ilaçlar, diyet) ile ilgili farmakokinetik
- Emilim hızı ve kapsamı; dağılım, plazma proteinlerine bağlanma dahil
- Spesifik metabolik yollar, aktif ve inaktif metabolitlerin oluşumu ve olası genetik polimorfizmin etkileri dahil
- Atılım
- Farmakokinetikte zamana bağlı değişiklikler
- Stereokimya ile ilgili konular
- Diğer tıbbi ürünler ya da diğer maddelerle klinik açıdan anlamlı farmakokinetik etkileşimler

Farmakodinami (örnekler)

- Reseptöre bağlanma gibi, etki mekanizmasına ilişkin bilgiler
- Etkinin başlangıcı ve/veya bitişi; olumlu ve olumsuz farmakodinamik etkilerin doz veya plazma konsantrasyonu ile ilişkisi (yani, farmakokinetik/farmakodinamik ilişkileri)
- Öngörülen doz ve doz uygulama aralığı için farmakodinamik destek
- Diğer tıbbi ürünler ya da diğer maddelerle klinik açıdan anlamlı farmakodinamik etkileşimler
- Yanıtta olası genetik farklılıklar,

Bu bölüm ayrıca, Klinik Özet, bölüm 2.7.2.4'de özetlenen immünojeniklik araştırmaları, klinik mikrobiyoloji araştırmaları ya da ilaç sınıfına özgü diğer farmakodinamik araştırmaların sonuçları ve olası etkilerinin yorumlanmasını da ele almalıdır.

2.5.4 Etkinlik Genel Özeti

Bu bölümün amacı, tıbbi ürünün amaçlanan popülasyondaki etkinliği ile ilgili klinik verilerin kritik analizini sunmaktır. Bu analiz pozitif ya da negatif tüm anlamlı verileri dikkate almalı ve bu verilerin öngörülen endikasyon ve kullanma talimatı bilgilerini neden ve nasıl desteklediğini açıklamalıdır. Etkinliğin değerlendirilmesi için geçerli kabul edilen araştırmalar saptanmalı ve yeterli ve kontrolleri iyi yapılmış herhangi bir araştırmanın geçerli kabul edilmeme nedenleri açıkça sunulmalıdır. Vaktinden önce sonlandırılan araştırmalar belirtilmeli ve bunların etkisi dikkate alınmalıdır.

Aşağıdaki konular genellikle dikkate alınmalıdır:

- Demografik özellikler, hastalık evresi, diğer potansiyel olarak önemli kovaryantlar, kritik araştırmalardan dışlanan herhangi önemli hasta popülasyonları ve çocukların ve yaşlıların katılımı (ICH E11 ve E7) gibi anlamlı hasta popülasyonu özellikleri. Araştırılan popülasyonlar ve pazarlama sonrasında tıbbi ürünü alması beklenen popülasyon arasındaki farklılıklar tartışılmalıdır.
- Hastaların seçimi, araştırmaların süresi ve sonlanım noktaları ile kontrol gruplarının seçimi dahil olmak üzere, araştırma tasarımlarının olası etkileri. Sınırlı deneyimin bulunduğu sonlanım noktalarına özellikle dikkat verilmelidir. Yedek sonlanım noktalarının kullanımının gerekçeleri doğrulanmalıdır. Kullanılan herhangi bir ölçeğin validasyonu tartışılmalıdır.
- Etkinliği göstermek için kullanılan daha düşük nitelikte olmama çalışmaları için, bu çalışmanın miktar tayini duyarlılığına sahip olduğuna ilişkin bir belirlemeyi destekleyen ve daha düşük nitelikte olmama marjı seçiminin geçerliğini doğrulayan kanıtlar (ICH E10).
- İstatistiksel yöntemler ve araştırma sonuçlarının yorumlanmasını etkileyebilen tüm konular (örn., orijinal protokolde belirtilmiş olduğu gibi, planlanmış analizler ve sonlanım noktaları değerlendirmeleri dahil olmak üzere, araştırmanın tasarımı sırasındaki önemli değişiklikler; planlanmamış analizler için destek; eksik verilerin ele alınması için prosedürler; ve çoğul sonlanım noktaları için düzeltmeler)
- Araştırmalar arasında ya da araştırmalar içinde farklı hasta alt-gruplarında sonuçlardaki benzerlikler ve farklılıklar ve bunların etkinlik verilerinin yorumlanması üzerindeki etkisi
- Hem genel popülasyonda hem de farklı hasta alt-gruplarında her bir endikasyon için etkinlik, doz ve dozaj rejimi arasında gözlenen ilişkiler (ICH E4)
- Bir başka bölgede elde edilen verilerin uygun olduğunda yeni bir bölgeye uygulanabilirliği için destek (ICH E5)
- Uzun süreli kullanımı amaçlanan ürünler için, uzun süreli etkinin korunması ve uzun süreli dozajın saptanması ile ilgili etkinlik bulguları. Tolerans gelişimi dikkate alınmalıdır.
- Tedavi sonuçlarının, eğer varsa, plazma konsantrasyonunun izlenmesi yoluyla iyileştirilebileceğini düşündüren veriler ve optimal plazma konsantrasyonu aralığına ilişkin dokümantasyon
- Gözlenen etkilerin boyut ve önem bakımından büyüklüğünün klinik anlamı
- Eğer yedek sonlanım noktalarına bel bağlanıyorsa, beklenen klinik yararın niteliği, boyutu ve bu beklentilerin dayanağı
- Özel popülasyonlarda etkinlik. Eğer etkinlik bu popülasyondaki yetersiz klinik verilerle iddia ediliyorsa, etkinliğin genel popülasyondaki etkilerine dayandırmak suretiyle destek sunulmalıdır.

2.5.5 Güvenilirlik Genel Özeti

Bu bölümün amacı, sonuçların öngörülen kullanma talimatı bilgilerini nasıl desteklediğini ve doğruladığını belirterek güvenilirlik verilerinin özlü bir kritik analizini sunmaktır. Güvenirliliğin kritik analizi aşağıdakileri dikkate alınmalıdır:

- Farmakolojik sınıfa özgü advers etkiler. Benzer etkilerin izlenmesi için benimsenen yaklaşımlar tanımlanmalıdır.
- Belirli bazı advers olayların (örn., oftalmik, QT aralığı uzaması) izlenmesine yönelik özel yaklaşımlar
- İlgili hayvan toksikoloji ve ürün kalitesi bilgileri. Klinik kullanımda güvenilirliğin değerlendirilmesini etkileyen ya da etkilemiş olabilen bulgular dikkate alınmalıdır.
- Hem test ilacı hem de kontrol tedavileri için hasta popülasyonunun niteliği ve etkilenim süresi. Güvenilirlik veri tabanının sınırlılıkları (örn., dahil etme/dışlama kriterleri ve araştırmaya konu olan demografik verileriyle ilgili) dikkate alınmalı ve bu sınırlılıkların ürünün piyasadaki güvenilirliğinin öngörülmesi açısından olası etkileri açıkça tartışılmalıdır.
- Test ilacı ve kontrol ajanlarıyla gözlenen olayların klinik özetteki çizelgeli sunumlarının referans alındığı sık görülen ve ciddi olmayan advers olaylar. Tartışma kısa olmalı, nispeten yüksek sıklıktaki olaylar, insidansı plasebodan daha yüksek olan olaylar ve aktif kontrollerde veya bu terapötik sınıfın diğer üyelerinde ortaya çıktığı bilinen olaylar üzerinde yoğunlaşmalıdır. Aktif kontrollerdekine kıyasla test ilacıyla önemli ölçüde daha fazla veya az görülen ya da problemli olaylar (gözlenen olayların süresi ve derecesi düşünülerek) özellikle ilgi konusudur.
- Ciddi advers olaylar (Klinik Özetten ilgili çizelgelere gönderme yapılmalıdır). Bu bölüm, ölümler ve diğer anlamlı advers olaylar (örn., tedavinin kesilmesine veya dozun değiştirilmesine yol açan olaylar) dahil olmak üzere ciddi advers olayların mutlak sayısını ve sıklığını tartışmalı ve test ilacı ve kontrol tedavilerle elde edilen sonuçları karşılaştırmalıdır. Ürünle nedensel ilişki veya (bunun bulunmaması) ile ilgili olarak varılan tüm sonuçlar sunulmalıdır. Gerçek veya olası ciddi tıbbi etkileri yansıtan laboratuvar bulguları dikkate alınmalıdır.
- Araştırmalar arasında sonuçlardaki benzerlikler ve farklılıklar ve bunların güvenilirlik verilerinin yorumlanması üzerindeki etkisi.
- Popülasyon alt gruplarında advers olay oranlarında saptanan farklılıklar, örn., demografik faktörler, kilo, birlikte bulunan hastalıklar, birlikte alınan tedaviler veya polimorfik metabolizma tarafından tanımlanan farklılıklar.
- Advers olayların doz, doz rejimi ve tedavi süresiyle ilişkisi
- Uzun dönemde güvenilirlik (E1A)
- Advers etkileri önleme, azaltma ya da kontrol altına alma yöntemleri
- Doz aşımından kaynaklanan reaksiyonlar; bağımlılık, rebound fenomeni ve kötüye kullanım potansiyeli ya da bu konular hakkında veri bulunmaması
- Dünya çapında pazarlama deneyimi. Aşağıdakiler kısaca tartışılmalıdır:
 - Dünya çapında deneyimin kapsamı
 - Güvenilirlikle ilgili olarak saptanan herhangi yeni ya da farklı konular

- Güvenilirlikle ilgili herhangi bir düzenleyici girişim
- Bir başka bölgede elde edilen verilerin uygun olduğunda yeni bir bölgeye uygulanabilirliği için destek (ICH E5)

2.5.6 Yararlar ve Risklerle İlgili Olarak Varılan Sonuçlar

Bu bölümün amacı, tıbbi ürünün biyofarmasötik, klinik farmakoloji, etkinlik ve güvenilirliği ile ilgili olarak önceki bölümlerde varılan tüm sonuçları birleştirmek ve klinik uygulamada ürünün kullanımının yarar ve risklerine ilişkin genel bir değerlendirme sağlamaktır. Ayrıca, düzenleyici tavsiye veya kılavuzdan sapmaların olası etkileri ve mevcut verilerin önemli sınırlılıkları da burada tartışılmalıdır. Bu değerlendirme öngörülen kullanma talimatı bilgilerinin kritik yönlerini ele almalıdır. Bu bölüm ayrıca (1) alternatif tedaviler ya da hiçbir tedavinin tıbbi olarak kabul edilebilir bir seçenek olmadığı hastalıkta tedavi yapılmamasıyla karşılaştırmalı olarak bu tıbbi ürünün risk ve yararlarını dikkate almalı ve (2) bu tıbbi ürünün öngörülen endikasyon için tedavi seçeneklerinde beklenen yerini netleştirmelidir. İlaç alanların dışındaki bireyler için risklerin söz konusu olması halinde, bu riskler tartışılmalıdır (örn., bir antibiyotiğin minör hastalıklar için yaygın olarak kullanımı ile ilaca dirençli bakteri suşlarının ortaya çıkma riski). Önceki bölümlerde sunulan analizler burada tekrarlanmamalıdır. Özel kaygıların ortaya çıkmaması ve ilacın bilinen bir farmakolojik sınıftan olması halinde genellikle bu bölüm kısaltılabilir.

Bu yarar ve risk analizinin genellikle son derece kısa olması beklenir ancak aşağıdaki noktaların her biriyle ilgili olarak varılan en önemli sonuçları ve konuları tanımlamalıdır:

- Tıbbi ürünün öngörülen her bir endikasyon için etkinliği
- Anlamlı güvenilirlik bulguları ve güvenilirliği arttıracak tüm önlemler
- Doz-yanıt ve doz-toksosite ilişkileri; optimal doz sınırları ve dozaj rejimleri
- Alt-popülasyonlardaki (örn., yaş, cinsiyet, etniklik, organ fonksiyonu, hastalığın ağırlığı ve genetik polimorfizme göre tanımlanan alt-popülasyonlar) etkinlik ve güvenilirlik
- Eğer geçerliyse, farklı yaş gruplarındaki çocuklardaki veriler ve çocuklarda bir geliştirme programına ilişkin planlar
- gıda-ilaç ve ilaç-ilaç etkileşimleri dahil olmak üzere, bilinen ve potansiyel etkileşimlerin hastalara yönelik tüm riskleri ve ürün kullanımı için öneriler
- Tıbbi ürünün araç veya ağır makine kullanma yeteneğini etkileyebilecek herhangi bir etkisi

Yarar ve risklerin daha ayrıntılı bir tartışmasını gerektirebilecek konu ve kaygılar için aşağıdaki örnekler verilebilir:

- İlaç ölümcül olmayan bir hastalığın tedavisi içindir ancak, güçlü bir karsinojeniklik, teratojeniklik, pro-aritmik potansiyel (QT aralığı üzerinde etki) belirtisi ya da hepatotoksisiteyi düşündürme gibi bilinen veya potansiyel ciddi toksisiteye sahiptir.
- Öngörülen kullanım yedek sonlanım noktalarına dayanmaktadır ve iyi dokümanite edilmiş önemli bir toksisite bulunmaktadır.

- İlacın güvenilir ve/veya etkili kullanımı, özel hekim uzmanlığı veya hasta eğitimini gerektiren potansiyel olarak zor bir hasta seçimini veya kontrol yaklaşımlarını gerektirmektedir.

2.5.7 Referanslar

Uluslararası Tıbbi Dergi Editörleri Komitesi (ICMJE/UTDEK)¹ Biyomedikal Dergilere Sunulan Metinler için Tektip Şartların son versiyonu ile uyumlu olacak şekilde referansların bir listesi ya da Kimyasal Özetlerde kullanılan sistem sunulmalıdır. Klinik Genel Özette alıntı yapılan tüm referansların kopyaları Modül 5, Bölüm 5.4’de sunulmalıdır.

¹ Biyomedikal dergilere sunulan metinler için Tektip şartlar’ın ilk baskısı Vancouver Grup tarafından tasarlanmıştır. Ve 1979’da basılmıştır.

Modül 2.6

Klinik Dışı Özet

YAZILI VE ÇİZELGELİ KLİNİK DIŞI ÖZETLER

Yazılı Klinik Dışı Özetler için Kılavuz

Giriş

Bu kılavuz yazarların yazılı klinik dışı farmakoloji, farmakokinetik ve toksikoloji özetleri uygun bir formatta hazırlamalarına yardımcı olmak amacıyla tasarlanmıştır. Bu kılavuz hangi araştırmaların gerektiğini belirtmek amacını taşımamaktadır. Yalnızca elde edilen klinik dışı veriler için uygun bir format belirtmektedir.

Yazılı Klinik Dışı Özet bölümlerinin sıralaması ve içeriği aşağıda açıklanmaktadır. Hiçbir kılavuzun tüm olasılıkları kapsayamayacağı ve sağduyu ve yetkili otorite değerlendiricisinin gereksinimleri üzerinde net bir odaklanmanın bir dokümanın yapılandırılması için en iyi kılavuz olduğunu vurgulamak gerekir. Bu nedenle, başvuru sahipleri bilgilerin mümkün olan en iyi sunumunu sağlamak ve sonuçların anlaşılmasını ve değerlendirilmesini kolaylaştırmak üzere gerekirse formatı değiştirebilirler.

Uygun olan durumlarda, yaş ve cinsiyetler ilgili etkiler tartışılmalıdır. Uygun olduğunda stereoizomerler ve/veya metabolitlerle ilgili bulgular dahil edilmelidir. Tüm Yazılı Klinik Dışı Özetler boyunca birimlerin tutarlı kullanımı incelenmelerini kolaylaştıracaktır. Birimleri dönüştürme tablosu da yararlı olabilir.

Tartışma ve Sonuç bölümlerinde, bilgilerin araştırmalar arasında ve türler arasında entegrasyonu yapılmalı ve test hayvanlarındaki etkilenim amaçlanan maksimum dozların verildiği insanlardaki etkilenimle ilişkilendirilmelidir.

Sunumla İlgili Genel Konular

Bilgi Sunumunun Bölümler içindeki Sıralaması

Varsa, in vitro araştırmalar in vivo araştırmalardan önce gelmelidir. Farmakokinetik ve Toksikoloji bölümlerinde aynı tipte birden fazla araştırma özetleniyorsa, araştırmalar türe, uygulama yoluna ve sonra süreye (en kısa süreli ilk) göre sıralanmalıdır.

Türler aşağıdaki şekilde sıralanmalıdır:

- Fare
- Sıçan
- Hamster
- Diğer kemirgenler
- Tavşan
- Köpek
- İnsan dışı primatlar
- Diğer kemirgen olmayan memeliler
- Memeli olmayanlar

Uygulama yolları aşağıdaki şekilde sıralanmalıdır:

- İnsan kullanımı için amaçlanan uygulama yolu
- Oral
- İntravenöz
- İntramüsküler
- İntraperitoneal
- Subkutan
- İnhalasyon
- Topikal
- Diğer

Tablo ve Şekillerin Kullanılması

Her ne kadar Yazılı Klinik Dışı Özetlerin esas olarak metinden oluştuğu düşünülse de, içerdikleri bazı bilgiler uygun tablolar veya şekillerin kullanılmasıyla daha etkili ve/veya özlü biçimde iletilir. Yazılı Özetlere dahil edilebilecek formatlara ilişkin örnekler Ek A'da gösterilmektedir.

Yazarlara yazılı özetler hakkında optimal yapıyı tanımlamada esneklik kazandırmak için, tercihen metin içine tablolar ve şekiller dahil edilmelidir. Alternatif olarak, bunlar her bir Yazılı Klinik Dışı Özetin sonunda bir arada gruplandırılabilir.

Tüm metin boyunca, Çizelgeli Özetlere referans alıntıları aşağıdaki formatta dahil edilmelidir: (Tablo X.X, Araştırma/Rapor Numarası).

Yazılı Klinik Dışı Özetlerin Uzunluğu

Yazılı Klinik Dışı Özetlerin uzunluğu için resmi bir limit olmamakla birlikte, genel olarak üç Yazılı Klinik Dışı Özetin toplam uzunluğunun 100-150 sayfayı geçmemesi önerilmektedir.

Yazılı Özetler ve Çizelgeli Özetlerin Sıralaması

Aşağıdaki sıralama önerilmektedir:

- Giriş
- Yazılı farmakoloji özeti
- Çizelgeli farmakoloji özeti
- Yazılı farmakokinetik özeti
- Çizelgeli farmakokinetik özeti
- Yazılı toksikoloji özeti
- Çizelgeli toksikoloji özeti

Çizelgeli Klinik Dışı Özetler için Kılavuz

Ortak Teknik Dokümandaki klinik dışı bilgiler için özet tablolarının bu kılavuzda verilen formatta sunulması önerilmektedir. Başvuru sahipleri, eğer gerekirse, mümkün olan en iyi bilgi sunumunu sağlamak ve sonuçların anlaşılmasını ve değerlendirilmesini kolaylaştırmak amacıyla bu formatta değişiklik yapabilirler.

Bu kılavuz hangi araştırmaların talep edildiğini belirtmek amacını taşımamakta, yalnızca, bir araştırma yapıldığında sonuçların nasıl çizelgeleneceğine ilişkin tavsiyelerde bulunmaktadır. Başvuru sahipleri uygun olduğuunda, belirtilen formattan bazı maddeleri çıkarabilir veya bazı maddeler ekleyebilirler. Bir çizelgeli format birkaç araştırmadan gelen sonuçları içerebilir. Alternatif olarak, bir araştırmadan elde edilen sonuçların birkaç çizelgeli formatta alıntılanması uygun olabilir.

Çizelgeli Klinik Dışı Özetlerde tablolar için önerilen formatlar aşağıda yer alan Ek B ve C’de verilmiştir. Ek B tabloların hazırlanmasında kullanılabilecek şablonları içermektedir. Hazırlanmaları hakkında kılavuzluk sağlamak üzere bu şablonlara notlar (*italik*) dışılmıştır. (Tablolar hazırlanırken *italik* yazılan bilgiler silinmelidir.) Ek C özet tabloları için örnekler sunmaktadır. Bu örneklerin amacı Çizelgeli Özetlerin önerilen içerik ve formatına ek kılavuzluk sağlamaktır. Ancak, her bir ürün için mümkün olan en iyi veri sunumuna karar verme sorumluluğu başvuru sahibine aittir. Yazarlar, bazı bölgelerde, Çizelgeli Özetlerin (Yazılı Özetlerle bağlantılı olarak) incelenmesinin klinik dışı bilgilerin temel incelenmesini temsil ettiğini akılda tutmalıdırlar. Verilerin şablonlar ve örnekler olarak sağlanan formatlarda sunumu, değerlendirmeyi yapan için yeterli düzeyde ayrıntı bulunmasını garanti etmeli ve ilişkili bilgilerin özlü genel özetlerini sağlamalıdır.

Bir genç hayvan araştırması yapıldığında, bu araştırma tipi için uygun şablon kullanılarak çizelgelenmelidir.

Çizelgeli Klinik Dışı Özetlere ait tabloların hazırlanmasında Yazılı Klinik Dışı Özetler için verilen sunum sıralaması izlenmelidir.

YAZILI VE ÇİZELGELİ KLİNİK DIŞI ÖZETLERİN İÇERİĞİ

2.6.1 GİRİŞ

Bu bölümün amacı değerlendirmeyi yapana farmasötik ürünü ve öngörülen klinik kullanımını takdim etmektir. Aşağıdaki anahtar öğeler bulunmalıdır.

- Farmasötik ürünün yapısı (tercihen, bir yapı şeması sunulmalıdır) ve farmakolojik özellikleri ile ilgili kısa bilgi,
- Farmasötik ürünün öngörülen klinik endikasyonu, dozu ve kullanım süresi ile ilgili bilgi.

2.6.2 YAZILI FARMAKOLOJİ ÖZETİ

Yazılı Farmakoloji özeti kapsamı içinde, veriler aşağıdaki sırayla sunulmalıdır:

- Kısa özet
- Primer farmakodinami
- Sekonder farmakodinami
- Farmakolojik güvenilirlik
- Farmakodinamik ilaç etkileşimleri
- Tartışma ve sonuç
- Tablolar ve şekiller (burada ya da metin içine dahil edilmiş olarak)

2.6.2.1 Kısa Özet

Farmakoloji araştırmalarında elde edilen başlıca bulgular yaklaşık iki ila üç sayfada kısaca özetlenmelidir. Bu bölüm belirli verilerin dahil edilmesi ve/veya dışlanması gibi dikkate değer noktalara işaret edecek şekilde farmakolojik veri paketi içeriğinin kısa bir tanımıyla başlamalıdır.

2.6.2.2 Primer Farmakodinami

Primer farmakodinami* üzerine araştırmalar özetlenmeli ve değerlendirilmelidir. Mümkün olduğunda, ilacın farmakolojisinin bu sınıftaki diğer ilaçlara ilişkin mevcut verilerle (örn., seçicilik, güvenilirlik, potens) ilişkilendirilmesi yararlı olacaktır.

2.6.2.3 Sekonder Farmakodinami

Bu bölümde, sekonder farmakodinami üzerine araştırmalar, uygun olduğu durumlarda, organ sistemine göre özetlenmeli ve değerlendirilmelidir.

2.6.2.4 Farmakolojik güvenilirlik

Farmakolojik güvenilirlik araştırmaları bu bölümde özetlenmeli ve değerlendirilmelidir. Bazı durumlarda, sekonder farmakodinami araştırmaları eğer insanlarda potansiyel advers etkileri öngörüyor veya değerlendiriyorsa, güvenilirlik değerlendirmesine katkıda bulunabilirler. Bu gibi durumlarda, farmakolojik güvenilirlik araştırmalarının yanında söz konusu sekonder farmakodinami araştırmaları da dikkate alınmalıdır.

2.6.2.5 Farmakodinamik İlaç Etkileşimleri

Eğer yapılmışsa, farmakodinamik ilaç etkileşimi araştırmaları bu bölümde kısaca özetlenmelidir.

2.6.2.6 Tartışma ve Sonuç

Bu bölüm farmakolojik değerlendirmeyi tartışma ve ortaya çıkan herhangi bir sorunun önemini dikkate alma fırsatını sunmaktadır.

* ICH kılavuzu S7'ye bakınız, İnsan Farmasötikleri için Farmakolojik Güvenilirlik Araştırmaların, tanımlar için Not 2, Sayfa 8.

2.6.2.7 Tablolar ve Şekiller

Özetteki metin tabloları ve şekiller metin içinde uygun noktalara yerleştirilebilir. Alternatif olarak, tablolar ve şekiller özetin sonuna eklenebilir.

2.6.3 ÇİZELGELİ FARMAKOLOJİ ÖZETİ (BKZ. EK B)

2.6.4 YAZILI FARMAKOKİNETİK ÖZETİ

Yazılı Farmakokinetik özetinin sıralaması aşağıdaki gibi olmalıdır:

- Kısa özet
- Analiz yöntemleri
- Emilim
- Dağılım
- Metabolizma
- Atılım
- Farmakokinetik ilaç etkileşimleri
- Diğer farmakokinetik araştırmalar
- Tartışma ve sonuç
- Tablolar ve şekiller (burada ya da metin içine dahil edilmiş olarak)

2.6.4.1 Kısa Özet

Farmakokinetik araştırmalarında elde edilen başlıca bulgular yaklaşık iki-üç sayfada kısaca özetlenmelidir. Bu bölüm farmakokinetik değerlendirmenin kapsamının kısa bir tanımıyla başlayarak, örneğin, incelenen türler ve suşların farmakoloji ve toksikoloji değerlendirmelerinde kullanılanlar olup olmadığı ve kullanılan formülasyonların benzer ya da tamamen aynı olup olmadığı vurgulanmalıdır.

2.6.4.2 Analiz Yöntemleri

Bu bölüm, analiz prosedürünün tespiti ve miktar tayini limitleri dahil olmak üzere, biyolojik numuneler için analiz yöntemlerinin kısa bir özetini içermelidir. Eğer mümkünse, biyolojik numunelerin stabilitesi ve analiz yöntemi için validasyon verileri bu bölümde tartışılmalıdır. Farklı analiz yöntemlerinin sonuçların yorumlanması üzerindeki potansiyel etkisi aşağıdaki ilgili bölümlerde tartışılmalıdır.

2.6.4.3 Emilim

Bu bölümde aşağıdaki veriler özetlenmelidir:

- Emilim (emilimin kapsamı ve hızı, in vivo ve in situ araştırmalar)
- Kinetik parametreler, biyoeşdeğerlik ve/veya biyoyararlanım (serum/plazma/kan farmakokinetik araştırmaları)

2.6.4.4 Dağılım

Bu bölümde aşağıdaki veriler özetlenmelidir:

- Doku dağılımı araştırmaları
- Proteine bağlanma ve kan hücrelerinde dağılım
- Plasental transfer araştırmaları

2.6.4.5 Metabolizma (türler arası karşılaştırma)

Bu bölümde aşağıdaki veriler özetlenmelidir:

- Biyolojik numunelerde metabolitlerin kimyasal yapıları ve miktarları
- Olası metabolik yollar
- Presistemik metabolizma (Gİ/hepatik ilk-geçiş etkileri)
- P450 araştırmaları dahil in vitro metabolizma

- Enzim indüksiyonu ve inhibisyonu

2.6.4.6 Atılım

Bu bölümde aşağıdaki veriler özetlenmelidir:

- Atılım yolları ve kapsamı
- Süt içinde atılım

2.6.4.7 Farmakokinetik İlaç Etkileşimleri

Eğer yapılmışsa, klinik dışı farmakokinetik ilaç etkileşim araştırmaları (in vitro ve/veya in vivo) bu bölümde kısaca özetlenmelidir.

2.6.4.8 Diğer Farmakokinetik Araştırmalar

Eğer klinik dışı hastalık modellerinde (örn., böbrek bozukluğu olan hayvanlar) araştırmalar yapılmışsa, bunlar bu bölümde özetlenmelidir.

2.6.4.9 Tartışma ve Sonuç

Bu bölüm farmakokinetik değerlendirmeyi tartışma ve ortaya çıkan herhangi bir sorunun önemini dikkate alma fırsatını sunmaktadır.

2.6.4.10 Tablolar ve Şekiller

Özetteki metin tabloları ve şekiller metin içinde uygun noktalara yerleştirilebilir. Alternatif olarak, tablolar ve şekiller özetin sonuna eklenebilir.

2.6.5 ÇİZELGELİ FARMAKOKİNETİK ÖZETİ (BKZ. EK B)

2.6.6 YAZILI TOKSİKOLOJİ ÖZETİ

Yazılı Toksikoloji özeti'nin sıralaması aşağıdaki gibi olmalıdır:

- Kısa özet
- Tek-doz toksisitesi
- Tekrarlanan-doz toksisitesi
- Genotoksikite
- Karsinojeniklik
- Üreme ve gelişim toksisitesi
- Genç hayvanlarda yapılan araştırmalar
- Lokal tolerans
- Diğer toksisite araştırmaları
- Tartışma ve sonuç
- Tablolar ve şekiller (burada ya da metin içine dahil edilmiş olarak)

2.6.6.1 Kısa Özet

Toksikoloji araştırmalarında elde edilen başlıca bulgular birkaç sayfada (genellikle en fazla altı) kısaca özetlenmelidir. Bu bölümde, başlıca toksikoloji araştırmalarının sıralandığı bir tablo kullanılarak toksikolojik değerlendirmenin kapsamı belirtilebilir (bu tabloda sonuçlar sunulmamalıdır), örneğin:

TOKSİKOLOJİ PROGRAMI

Araştırma tipi ve süresi	Uygulama yolu	Türler	Uygulanan bileşik*
Tek-doz toksisitesi	oral ve intravenöz	sıçan ve fare	Ana ilaç
Tek-doz toksisitesi	oral ve intravenöz	sıçan ve fare	Metabolit X
Tekrarlanan-doz toksisitesi	oral	sıçan ve köpek	Ana ilaç
1 ay	oral	sıçan	Ana ilaç
6 ay	oral	köpek	Ana ilaç
9 ay	oral		
vs.	oral		

*Bu sütun yalnızca eğer metabolitler inceleniyorsa eklenmelidir.

Toksikolojik değerlendirmenin kapsamı öngörülen klinik kullanımla ilişkili olarak tanımlanmalıdır. Araştırmaların İyi Laboratuvar Uygulamaları statüsü ile ilgili bir yorum eklenmelidir.

2.6.6.2 Tek-Doz Toksisitesi

Tek-doz toksisitesine ilişkin veriler türlere ve uygulama yoluna göre sırasıyla çok kısa olarak özetlenmelidir. Bazı durumlarda, verilerin bir tablo formunda sunulması yararlı olabilir.

2.6.6.3 Tekrarlanan-Doz Toksisitesi (destekleyici toksikokinetik değerlendirme dahil)

Araştırmalar, metodolojiye ilişkin kısa ayrıntılar verilerek ve önemli bulguların (örneğin hedef organ toksitesinin niteliği ve şiddeti, doz (maruz kalma) yanıt ilişkileri, advers etkilerin gözlenmemesi vs) altı çizilerek türlere, uygulama yoluna ve süresine göre sırasıyla özetlenmelidir. Yönlendirici olmayan araştırmalar daha az ayrıntılı olarak özetlenebilir (yönlendirici araştırmalar, ICH kılavuzu M3 tarafından belirtilen kesin GLP araştırmalarıdır).

2.6.6.4 Genotoksisite

Araştırmalar aşağıdaki sıralamayla kısaca özetlenmelidir:

- in vitro memeli dışı hücre sistemi
- in vitro memeli hücre sistemi
- in vivo memeli sistemi (destekleyici toksikokinetik değerlendirme dahil)
- Diğer sistemler

2.6.6.5 Karsinojeniklik (destekleyici toksikokinetik değerlendirmeler dahil)

Kısa bir gerekçe bu araştırmaların neden seçildiğini ve yüksek doz seçiminin dayanağını açıklamalıdır. Her bir araştırma aşağıdaki sıralamayla özetlenmelidir:

- Uzun süreli araştırmalar (türler göre sıralamayla; tekrarlanan-doz toksisitesi veya farmakokinetik başlığı altına uygun olarak dahil edilemeyen doz saptama araştırmaları dahil)
- Kısa veya orta süreli araştırmalar (tekrarlanan-doz toksisitesi veya farmakokinetik başlığı altına uygun olarak dahil edilemeyen doz belirleme araştırmaları dahil)
- Diğer araştırmalar

2.6.6.6 Üreme ve Gelişim Toksisitesi (doz belirleme araştırmaları ve destekleyici toksikokinetik değerlendirmeleri dahil)

Araştırmalar metodolojiye ilişkin kısa ayrıntılar verilerek ve önemli bulguların altı çizilerek aşağıdaki sıralamayla özetlenmelidir:

- Fertilite ve erken embriyonik gelişim
- Embriyofetal gelişim
- Prenatal ve postnatal gelişim, maternal fonksiyon dahil
- Eğer bu araştırmalar yapılmışsa, yavrulara (genç hayvanlar) doz uygulandığı ve/veya daha ileri düzeyde değerlendirildiği araştırmalar

Eğer modifiye araştırma tasarımları kullanılıyorsa, alt başlıklar uygun biçimde değiştirilmelidir.

2.6.6.7 Lokal Tolerans

Eğer lokal tolerans araştırmaları yapılmışsa, metodolojiye ilişkin kısa ayrıntılar verilerek ve önemli bulguların altı çizilerek, türlere, uygulama yolu ve süresine göre sırasıyla özetlenmelidir.

2.6.6.8 Diğer Toksisite Araştırmaları (eğer varsa)

Eğer başka araştırmalar yapılmışsa, bunlar da özetlenmelidir. Uygun olduğunda, bu araştırmaları yürütme gerekęesi sunulmalıdır.

- Antijeniklik
- İmmünotoksisite
- Mekanik araştırmalar (eğer başka bir bölümde bildirilmemişse)
- Bağımlılık
- Metabolitler üzerindeki araştırmalar
- Safsızlıklar üzerindeki araştırmalar
- Diğer araştırmalar

2.6.6.9 Tartışma ve Sonuç

Bu bölüm toksikolojik değerlendirmeyi tartışma ve ortaya çıkan herhangi bir sorunun önemini dikkate alma fırsatını sunmalıdır. Bu bilgileri özetleyen tablolar veya şekillerin kullanılması önerilmektedir.

2.6.6.10 Tablolar ve şekiller

Özetteki metin tabloları ve şekiller metin içinde uygun noktalara yerleştirilebilir. Alternatif olarak, tablolar ve şekiller özetin sonuna eklenebilir.

2.6.7 ÇİZELGELİ TOKSİKOLOJİ ÖZETİ (BKZ. EK B)

EK A: YAZILI ÖZETLER İÇİN TABLOLAR VE ŞEKİLLERE İLİŞKİN ÖRNEKLER

Ek A'daki tablolar ve şekiller örnek olarak sunulmuştur. Başvuru sahipleri tablo ve şekilleri ürün için uygun bir format kullanarak sunmalıdır.

Araştırma referansları tablo ya da metin içinde verilmelidir.

Tablolar eğer uygunsa istatistikleri içermelidir.

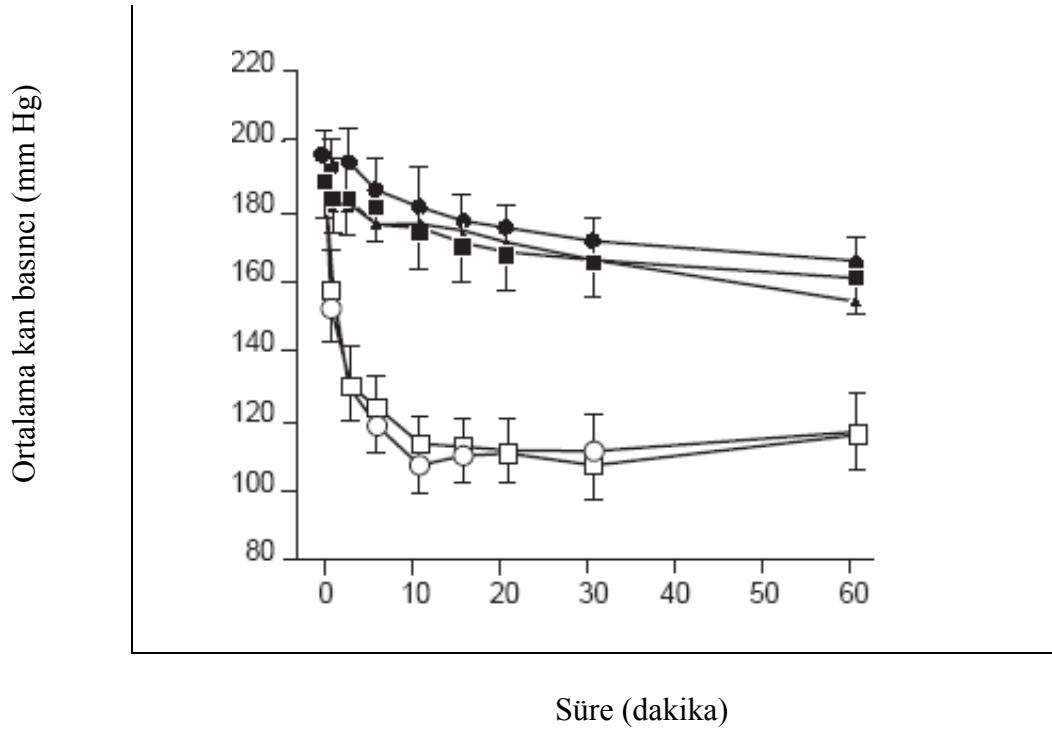
Tablo X

X'in Bağlanması ve Önemli Metabolitleri ve İnsan X₂ ve X₃ Reseptörleri ile Karşılaştırmaları

Bileşik	X ₂ K _{i1} (nM)	X ₂ K _{i2} (nM)	X ₃ K _{i1} (nM)	X ₃ K _{i2} (nM)
1	538	2730	691	4550
2	2699	1050	2.0	181
3	578	14.4	141	10400
4	20	100	10.7	7.9
5	2100	3.1	281	28
6	7.5	8.4	44	2.8
7	3.11	3.76	1.94	1.93

K_{i1} ve K_{i2}, sırasıyla yüksek ve düşük afiniteli bağlanma odaklarını temsil etmektedir (Araştırma Numarası'ndan Veriler)

Şekil X: SHR^a'ye X ile Kronik Doz Uygulamasını Takiben Kan Basıncı



SHR^a'ye X ile kronik doz uygulamasını takiben kan basıncı [ref]. Daha önce 7 gün süreyle veya 14 gün süreyle günde iki kez 1 mL/kg p.o. serum fizyolojik ile ya da 7 gün süreyle veya 14 gün süreyle 25 mg/kg p.o. X ile tedavi edilen SHR'ye X, 3 mg/kg i.v. infüzyonu ile 5 dakikalık serum fizyolojik i.v. infüzyonunun hipotansif etkisinin karşılaştırılması. Önceden serum fizyolojik tedavisinin istatistiksel anlamlılığı: $p < 0.05$, yüklemeden sonraki tüm diğer noktalar $p < 0.01$. Değerler ortalama \pm s.e.m. olarak verilmiştir.

^aSHR=spontan hipertansif sıçan (grup başına n=5).

Tablo X

Farelerde 2, 10 ve 30 mg/kg Tek Oral Dozları Takiben, X için Modelden Bağımsız Farmakokinetik Parametreler [ref]

Parametre (birimler)	Parametre değeri					
Cinsiyet	Erkek			Dişi		
Doz (mg/kg)	2	10	30	2	10	30
C _{max} (ng/mL)	4.9	20.4	30.7	5.5	12.9	28.6
T _{max} (saat)	0.8	0.4	0.3	0.4	0.5	0.3
AUC _{0-t} (ng.saatt/mL)	21.6	80.5	267	33.3	80	298
AUC _{0-sonsuz} (ng.saatt/mL)	28.3	112	297	40.2	90	327

Farmakokinetik parametreler her defasında üç hayvandan alınan plazma toplamında belirlenmiştir.

Tablo X: Erkek Farelere [¹⁴C]X'in Tek Dozlarının Uygulanmasını Takiben Radyoaktif Materyalin Atılımı [ref]

Doz (mg/kg) /		Uygulanan dozun yüzdesi		
uygulama yolu		İdrar*	Feçes	Toplam ⁺
2.8	i.v.	88.1 ± 7.4	5.5 ± 0.7	93.6 ± 6.9
8.8	p.o.	89.4 ± 4.7	6.9 ± 1.4	95.3 ± 3.4

Atılım doz uygulamasından sonraki 168 saat boyunca belirlenmiştir.

Değerler ortalama ± S.D. olarak verilmiştir. (n = 5 p.o. için ve 5 i.v. için)

* - Kafes yıkantısı içindeki radyoaktiviteyi içermektedir (p.o. sonrası %22.1 ve i.v. sonrası %21.7)

⁺ - Karkaslardaki radyoaktiviteyi içermektedir.

Tablo X: Erkek Sıçanlara [¹⁴C]X'in 1.75 mg/kg Tek İntravenöz Dozunun Uygulanmasını Takiben - Dokulardaki Radyoaktif Materyal Konsantrasyonları [ref]

Doku	Konsantrasyon (ng eşdeğeri*/g)				
	1 saat	6 saat	24 saat	48 saat	72 saat
Kan	105	96.6	2.34	2.34	3.65
Plazma	142	175	3.12	ND	ND
Adrenaller	656	49.2	14.3	9.63	ND
Kemik iliği	359	31.5	ND	ND	ND
Beyin	116	9.37	ND	ND	ND
Gözler	124	28.9	4.69	ND	5.47
Yağ	490	44.0	10.2	6.25	ND
Kalp	105	26.6	ND	ND	9.63
Böbrekler	1280	651	21.6	13.3	ND
Kalın bağırsak	570	2470	39.3	12.0	64.6
Karaciğer	875	380	133	87.7	ND
Akciğerler	234	59.1	7.55	ND	

* X serbest baz eşdeğeri ng/g.

N = 5 hayvan/zaman noktası

ND = saptanmadı

Tablo X: Erkek Sıçanlara [¹⁴C]X'in Tek Dozlarının Uygulanmasını Takiben Radyoaktif Materyalin Atılımı [ref]

Doz (mg/kg) /		Uygulanan dozun yüzdesi			
uygulama yolu		İdrar	Feçes	Safra	Toplam
1.75	i.v.	61.3 ± 9.3	30.3 ± 4.1	-	95.2 ± 5.0
1.75	p.o.	57.4 ± 3.8	37.0 ± 3.4		95.2 ± 1.5
2	p.o.	72.3 ± 0.8	26.9 ± 1.9	-	99.5 ± 1.1
20	p.o.	23.5 ± 6.3	0.5 ± 0.2	76.0 ± 5.9	100 ± 0.8
220	p.o.	67.1 ± 9.0	24.8 ± 5.0	-	93.3 ± 6.8

Atılım Wistar sıçanlarda doz uygulamasından sonraki 168 saat boyunca belirlenmiştir: Değerler ortalama ± S.D. olarak verilmiştir. (n = 5); - analiz edilmemiştir; Toplam, karkas ve kafes yıkantılarındaki radyoaktiviteyi içermektedir.

Tablo X: Farelere, Sıçanlara, Köpeklerle ve Hastalara Oral Uygulamayı Takiben Karşılaştırmalı Farmakokinetik Verileri ve Sistemik X Etkilenimi [ref]

Türler (formülasyon)	Doz (mg/kg/gün)	Sistemik (plazma) etkilenim		Referanslar
		C _{max} (ng/mL)	AUC (ng.saat/mL) [#]	
İnsan (tablet)	0.48 ^{\$}	36.7	557	X
Fare (solüsyon)	8.8	68.9 (1.9) [*]	72.7 (0.2) [*]	Y
	21.9	267 (7.3) [*]	207 (0.5) [*]	
	43.8	430 (11.7) [*]	325 (0.7) [*]	
Sıçan (solüsyon)	50	479 (13.0) [*]	1580 (2.8) [*]	Z
Köpek (solüsyon)	1.5	5.58 (0.2) [*]	15.9 (<0.1) [*]	V
	5	24.8 (0.7) [*]	69.3 (0.1) [*]	
	15	184 (5.0) [*]	511 (0.9) [*]	

Sunulan veriler erkek ve dişi hayvanlara aittir ve tekrarlanan oral uygulamadan sonra (60 günlük fare araştırmasının, 14 günlük sıçan araştırmasının ve 1 yıllık köpek araştırmasının sonunda) elde edilmiştir. İnsanlara ait değerler t.i.d. rejimini takiben erkek ve kadın hastalarda elde edilen doz normalize verilerden ekstrapole edilmiştir.

[#] - farede AUC₀₋₆, sıçanda ve köpekte AUC_{0-t} ve insanda doz normalize AUC_{0-t} x 24.

^{\$} - insanlar için 50 kg vücut ağırlığı varsayılarak toplam günlük dozdan hesaplanmıştır.

^{*} - Parantez içindeki sayılar hayvanlardaki etkilenim ile hastalardaki etkilenim arasındaki orantıları göstermektedir.

Tablo X: Sıçanlarda Proliferatif İnterstisyel (Leydig) Hücre Lezyonlarının İnsidansı [ref]

Lezyon	Doz Grupları			
	Kontrol	3 mg/kg	30 mg/kg	100 mg/kg
Hiperplazi (yalnız)	x/50 (%)	x/50 (%)	x/50 (%)	x/50 (%)
Adenom (yalnız)	x/50 (%)	x/50 (%)	x/50 (%)	x/50 (%)
Adenom + Hiperplazi	x/50 (%)	x/50 (%)	x/50 (%)	x/50 (%)
Toplam*	x/50 (%)	x/50 (%)	x/50 (%)	x/50 (%)

* Adenom ve/veya Hiperplazi

EK B: ÇİZELGELİ KLİNİK DIŞI ÖZETLER - ŞABLONLAR

2 Farmakoloji

.6.3

- 2.6.3.1 Farmakoloji: Genel Özet
- 2.6.3.2 Primer Farmakodinami*
- 2.6.3.3 Sekonder Farmakodinami*
- 2.6.3.4 Farmakolojik Güvenilirlik
- 2.6.3.5 Farmakodinamik İlaç Etkileşimleri*

2 Farmakokinetik

.6.5

- 2.6.5.1 Farmakokinetik: Genel Özet
- 2.6.5.2 Analitik Yöntemler ve Validasyon Raporları*
- 2.6.5.3 Farmakokinetik: Tek Dozdan Sonra Emilim
- 2.6.5.4 Farmakokinetik: Tekrarlanan Dozlardan Sonra Emilim
- 2.6.5.5 Farmakokinetik: Organ Dağılımı
- 2.6.5.6 Farmakokinetik: Plazma Proteinlerine Bağlanma
- 2.6.5.7 Farmakokinetik: Gebe ve Emziren Hayvanlarda Araştırma
- 2.6.5.8 Farmakokinetik: Diğer Dağılım Araştırmaları
- 2.6.5.9 Farmakokinetik: İn Vivo Metabolizma
- 2.6.5.10 Farmakokinetik: İn Vitro Metabolizma
- 2.6.5.11 Farmakokinetik: Olası Metabolik Yollar
- 2.6.5.12 Farmakokinetik: İlaç-Metabolize Edici Enzimlerin İndüksiyon/İnhibisyonu
- 2.6.5.13 Farmakokinetik: Atılım
- 2.6.5.14 Farmakokinetik: Safra İçine Atılım
- 2.6.5.15 Farmakokinetik: İlaç-İlaç Etkileşimleri
- 2.6.5.16 Farmakokinetik: Diğer

2 Toksikoloji

.6.7

- Toksikoloji: Genel Özet
 - 2.6.7.1 Toksikokinetik: Toksikokinetik Araştırmaların Genel Özeti
 - 2.6.7.2 Toksikokinetik: Toksikokinetik Verilerin Genel Özeti
 - 2.6.7.3 Toksikoloji: Etkin Madde
 - 2.6.7.4 Tek-Doz Toksisitesi
 - 2.6.7.5 Tekrarlanan-Doz Toksisitesi: Yönlendirici Olmayan Araştırmalar
 - 2.6.7.6 Tekrarlanan-Doz Toksisitesi: Yönlendirici Araştırmalar
 - 2.6.7.7 Genotoksisite: İn Vitro
 - 2.6.7.8 Genotoksisite: İn Vivo
 - 2.6.7.9 Karsinojeniklik
 - 2.6.7.10 Üreme ve Gelişim Toksisitesi: Yönlendirici Olmayan Araştırmalar
 - 2.6.7.11 Üreme ve Gelişim Toksisitesi: Fertilite ve Erken Embriyonik Gelişimden İmplantasyona (Yönlendirici)
 - 2.6.7.12 Üreme ve Gelişim Toksisitesi: Embriyofetal Gelişim Üzerindeki Etkiler (Yönlendirici)
 - 2.6.7.13 Üreme ve Gelişim Toksisitesi: Pre- ve Postnatal Gelişim Üzerindeki Etkiler, Maternal Fonksiyon Dahil (Yönlendirici)

- 2.6.7.14 Genç Hayvanlardaki Araştırmalar^a
- 2.6.7.15 Lokal Tolerans
- 2.6.7.16 Diğer Toksisite Araştırmaları

*: izelgeli zet opsiyoneldir. Yazılı Klinik Dışı özetle birlikte metin tabloları ve şekillerin dahil edilmesi tercih edilir.

^a: Bir genç hayvan araştırması yapıldığında, bu, araştırmanın tipine uygun şablon kullanılarak tablolaştırılmalı ve Bölüm 2.6.7.15'e konmalıdır.

2.6.3.1 Farmakoloji

Genel Özet

Test Konusu: (1)

<u>Araştırmanın Tipi</u>	<u>Test Sistemi</u>	<u>Uygulama Yöntemi</u>	<u>Testin Yapıldığı Yer</u>	<u>Araştırma Numarası (4)</u>	<u>Yeri Cilt/Bölüm</u>
Primer Farmakodinami (2)					(3)
Sekonder Farmakodinami					
Farmakolojik Güvenilirlik					
Farmakodinamik İlaç Etkileşimleri					

Notlar: (1) Uluslararası Mülkiyete Haiz Olmayan Adı (INN)
(2) Ortak Teknik Doküman ile aynı düzende, her bir farmakoloji raporu için bir satır bulunmalıdır. Bir GLP Uyum Bildirimi içeren raporlar bir dipnotta tanımlanmalıdır.
(3) Ortak Teknik Dokümandaki Teknik Raporun yeri belirtilmelidir.
(4) Veya Rapor Numarası belirtilmelidir (tüm tablolar üzerinde).

2.6.3.1 Farmakolojik Güvenilirlik (1)

Test Konusu: (2)

Değerlendirilen Organ <u>Sistemleri</u>	Türler/ <u>Soy</u>	Uygulama <u>Yöntemi</u>	Dozlar^a <u>(mg/kg)</u>	Cinsiyet ve Grup <u>başına sayı</u>	<u>Dikkate Değer</u> <u>Bulgular</u>	<u>GLP</u> <u>Uyumu</u>	<u>Araştırma</u> <u>Numarası (3)</u>
--	-------------------------------	------------------------------------	--	--	---	------------------------------------	---

- Notlar: (1) Tüm farmakolojik güvenilirlik araştırmaları özetlenmelidir
(2) Uluslararası Mülkiyete Haiz Olmayan Adı (INN)
(3) Veya Rapor Numarası belirtilmelidir (tüm tablolar üzerinde).
a - Aksi belirtilmediği takdirde tek doz.

2.6.5.1 Farmakokinetik

Genel Özet

Test Konusu: (1)

<u>Araştırmanın Tipi</u>	<u>Test Sistemi</u>	<u>Uygulama Yöntemi</u>	<u>Testin Yapıldığı Yer</u>	<u>Araştırma Numarası</u>	<u>Cilt</u> (3)	<u>Yeri Bölüm</u>
Emilim (2)						
Dağılım						
Metabolizma						
Atılım						
Farmakokinetik İlaç Etkileşimleri						
Diğer						

Notlar: (1) Uluslararası Mülkiyete Ait Olmayan Adı (INN)

(2) Ortak Teknik Doküman ile aynı düzende, her bir farmakokinetik raporu için bir satır bulunmalıdır. Bir GLP Uyum Bildirimi içeren raporlar bir dipnotta tanımlanmalıdır.

(3) Ortak Teknik Dokümandaki Teknik Raporun yeri belirtilmelidir.

2.6.5.3 Farmakokinetik: Tek Bir Dozdan Sonra Emilim

Test Konusu: (1)

CTD'deki Yeri: Cilt Bölüm
Araştırma No.

Türler

Cinsiyet (E/D)/ Hayvanların Sayısı

(4)

Beslenme durumu

Taşıyıcı/ Formülasyon

Uygulama Yöntemi

Doz (mg/kg)

Numune (örn., tam kan, plazma, serum)

Analit

Miktar Tayini (2)

Farmakokinetik parametreler:

Ek Bilgiler: (3)

Notlar: (1) Uluslararası Mülkiyete Haizi Olmayan Adı (INN.)

(2) Örneğin, HPLC, ¹⁴C-işaretli bileşik ile LSC.

(3) Örneğin, kısa metinsel sonuçlar, tür farklılıkları, cinsiyet farklılıkları, doza bağlılık veya özel yorumlar.

(4) Yapılan her araştırma için bir sütun bulunmalıdır. Karşılaştırma için, önerilen maksimum dozda insanlara ilişkin tanımlayıcı bilgiler eklenmelidir.

2.6.5.4 Farmakokinetik: Tekrarlanan Dozlardan Sonra Emilim

Test Konusu:

[Eğer geçerliyse, veriler 2.6.5.3 formatında çizelgelenebilir.]

Format A

2.6.5.5 Farmakokinetik: Organ Dağılımı

Test Konusu:

**CTD'deki Yeri: Cilt
Araştırma No.**

Bölüm

Türler:

Cinsiyet (E/D)/ Hayvanların Sayısı:

Beslenme durumu

Taşıyıcı/ Formülasyon

Uygulama Yöntemi

Doz (mg/kg)

Radyonüklid:

Spesifik Aktivite:

Numune alma zamanı:

Konsantrasyon (birim)

Dokular/ organlar

T(1)

T(2)

T(3)

T(4)

T(5)

t_{1/2}

Ek Bilgiler:

Alternatif Format B

2.6.5.5 Farmakokinetik: Organ Dağılımı

Test Konusu:

CTD'deki Yeri: Cilt
Araştırma No.

Bölüm

Türler:

Cinsiyet (E/D)/Hayvanların Sayısı:

Beslenme durumu

Taşıyıcı/Formülasyon

Uygulama Yöntemi

Doz (mg/kg)

Radionüklid:

Spesifik Aktivite:

Analit/Miktar Tayini (birim):

Numune alma zamanı:

Dokular/organlar

<u>C_t</u>		<u>Son zaman noktası</u>				
<u>kons.</u>	<u>T/P¹⁾</u>	<u>kons.</u>	<u>T/P¹⁾</u>	<u>Süre</u>	<u>AUC</u>	<u>t_{1/2}</u>

Ek Bilgiler:

¹⁾ [Doku]/[Plazma]

2.6.5.6 Farmakokinetik: Plazma Proteinlerine Bağlanma

Test Konusu:

Araştırma sistemi:

Hedef antite, Test sistemi ve yöntem:

<u>Türler</u>	<u>Test edilen kons.</u>	<u>% Bağlanma</u>	<u>Araştırma No.</u>	<u>CTD'deki Yeri</u> <u>Cilt Bölüm</u>
---------------	--------------------------	-------------------	----------------------	---

Ek Bilgiler:

2.6.5.7 Farmakokinetik: Gebe veya Emziren Hayvanlarda Araştırma (1)

Test Konusu: (2)

CTD'deki Yeri: Cilt Bölüm

Araştırma No.

Plasental transfer

Türler:

Gestasyon günü/Hayvanların sayısı:

Taşıyıcı/Formülasyon:

Uygulama Yöntemi:

Doz (mg/kg)

Analit:

Miktar Tayini:

Süre (saat)

Konsantrasyon/Miktar (dozun %'si)

Dişi (3):

Fetüs (3):

Ek Bilgiler:

CTD'deki Yeri: Cilt Bölüm

Araştırma No.

Süt içine atılım

Türler:

Laktasyon tarihi /Hayvanların sayısı:

Beslenme durumu:

Taşıyıcı/Formülasyon:

Uygulama Yöntemi:

Doz (mg/kg)

Analit:

Miktar Tayini:

Süre (saat)

Konsantrasyon:

Süt:

Plazma:

Süt/Plazma:

Yeni doğanlar:

Ek Bilgiler:

Tablo 2.6.5.7 için Notlar

- (1) Veriler üreme toksikoloji araştırmalarında elde edilmiş olsa bile, bu tabloda sunulmalıdır.
- (2) Uluslararası Mülkiyete Haiz Olmayan Adı (INN.).
- (3) Numune olarak alınan doku açıklanmalıdır (örn., dişiler için plazma, fetal konsantrasyonlar).

2.6.5.8 Farmakokinetik: Diğer Dağılım Araştırmaları

Test Konusu:

2.6.5.9 Farmakokinetik: In Vivo Metabolizma

Test Konusu:

Cinsiyet (E/D)/Hayvanların Sayısı:

Beslenme durumu:

Taşıyıcı/Formülasyon:

Uygulama Yöntemi:

Doz (mg/kg):

Radyonüklid:

Spesifik Aktivite:

<u>Türler</u>	<u>Numune</u>	<u>Numune Zamanı Dönemi</u>	<u>veya</u>	<u>Numunedeki Doz %'si</u>	<u>Numunedeki Bileşik %'si</u>			<u>CTD'deki Yeri</u>	
					<u>Ana</u>	<u>M1</u>	<u>M2</u>	<u>Araştırma No</u>	<u>Cilt</u> <u>Bölüm</u>
	Plazma								
	İdrar								
	Safra								
	Feçes								
	Plazma								
	İdrar								
	Safra								
	Feçes								
	Plazma								
	İdrar								
	Safra								
	Feçes								

Ek Bilgiler:

Not: Eğer varsa, karşılaştırma için insan verileri eklenmelidir.

2.6.5.10 Farmakokinetik: İn Vitro Metabolizma

Test Konusu:

Araştırma Sistemi

CTD'deki Yeri: Cilt Bölüm
Araştırma No.

Süre

Konsantrasyon:

Bileşikler

Ana

M-1

M-2

Ek Bilgiler:

Not: Eğer varsa, karşılaştırma için insan verileri eklenmelidir.

2.6.5.11 Farmakokinetik: Olası Metabolik Yollar

Test Konusu:

(Metabolik reaksiyonların meydana geldiği türleri gösteren olası metabolik haritayı resimleyin)

2.6.5.12 Farmakokinetik: İlacı Metabolize Eden Enzimlerin İndüksiyonu/İnhibisyonu

Test Konusu:

**CTD'deki Yeri: Cilt Bölüm
Araştırma No.**

Not: Yalnızca klinik dışı araştırmalar.

Araştırmanın tipi:

Yöntem:

Çizelgeli sonuçlar:

Ek Bilgiler.

2.6.5.13 Farmakokinetik: Atılım**Test Konusu: (1)****Süre (saat)****Cinsiyet (E/D)/ Hayvanların Sayısı:** (3)**Beslenme durumu****Taşıyıcı/ Formülasyon****Uygulama Yöntemi****Doz (mg/kg)****Analit****Miktar Tayini****Atılım Yolu (4)****İdrar Feçes Toplam İdrar Feçes Toplam İdrar Feçes Toplam İdrar Feçes Toplam****Süre****0-T saat****Araştırma numarası****CTD'deki Yeri****Ek Bilgiler: (2)**

Notlar: (1) Uluslararası Mülkiyete Haizi Olmayan Adı (INN.)

(2) Örneğin, kısa metinsel sonuçlar, tür farklılıkları, cinsiyet farklılıkları, doza bağımlılık veya özel yorumlar.

(3) Yapılan her araştırma için bir sütun bulunmalıdır. Karşılaştırma için, önerilen maksimum dozda insanlara ilişkin tanımlayıcı bilgiler eklenmelidir. Eğer uygunsa, Emilim Tablosu ile birleştirilebilir.

(4) Eğer yapılmışsa, diğer yollar (örn., safra, solunum) eklenmelidir.

2.6.5.14 Farmakokinetik: Safra İçine Atılım

Test Konusu:

[Eğer geçerliyse, veriler 2.6.5.13 formatında çizelgelenebilir.]

2.6.5.15 Farmakokinetik: İlaç-İlaç Etkileşimleri

Test Konusu:

**CTD'deki Yeri: Cilt Bölüm
Araştırma No.**

Araştırmanın tipi:

Yöntem:

Çizelgeli sonuçlar:

Ek Bilgiler.

2.6.5.16 Farmakokinetik: Diğer

Test Konusu:

CTD'deki Yeri: Cilt Bölüm
Araştırma No.

Araştırmanın tipi:

Yöntem:

Çizelgeli sonuçlar:

Ek Bilgiler.

2.6.7.1 Toksikoloji

Genel Özet

Test Konusu: (1)

<u>Araştırmanın Tipi</u>	<u>Türler ve Soy</u>	<u>Uygulama Yöntemi</u>	<u>Doz verme Süresi</u>	<u>Dozlar (mg/kg^a)</u>	<u>GLP Uyumu</u>	<u>Testin Yapıldığı Yer</u>	<u>Araştırma Numarası</u>	<u>Yeri Cilt Bölüm</u>
Tek-Doz Toksisitesi	(2)							(3)
Tekrarlanan-Doz Toksisitesi								
Genotoksisite								
Karsinojeniklik								
Üreme ve Gelişim Toksisitesi								
Lokal Tolerans								
Diğer Toksisite Araştırmaları								

Notlar: (1) Uluslararası Mülkiyete Haizi Olmayan Adı (INN)

(2) Ortak Teknik Doküman ile aynı düzende, her bir toksikoloji raporu için bir satır bulunmalıdır.

(3) Ortak Teknik Dokümandaki Teknik Raporun yeri belirtilmelidir.

a - Aksi belirtilmediği taktirde. Tekrarlanan-Doz Toksisitesi için, en yüksek Advers Etki Gözlenmeme Düzeyinin (NOAEL) altı çizilmelidir.

2.6.7.2 Toksikokinetik

Toksikokinetik Araştırmaların Genel Özeti

Test Konusu: (1)

<u>Araştırmanın Tipi</u>	<u>Test Sistemi</u>	<u>Uygulama Yöntemi</u>	<u>Dozlar (mg/kg)</u>	<u>GLP Uyumu</u>	<u>Araştırma Numarası</u>	<u>Yeri Cilt Bölüm</u>
(2)						(3)

Notlar: (1) Uluslararası Mülkiyete Haiz Olmayan Adı (INN)
(2) Ortak Teknik Doküman ile aynı düzende, her bir toksikokinetik raporu için bir satır bulunmalıdır (Bölüm 3, Toksikoloji).
(3) Ortak Teknik Dokümandaki Teknik Raporun yeri belirtilmelidir.

(2)

Notlar: (1) Uluslararası Mülkiyete Haizi Olmayan Adı (INN)
(2) Sabit durum toksikokinetik verilerinin bir ila üç sayfalık bir özeti (tablolar ve/veya şekiller), insanları da içeren türler arası karşılaştırmaları kolaylaştıracak bir formatta hazırlanmalıdır.

2.6.7.4 Toksikoloji

Etkin Madde

Test Konusu: (1)

<u>Seri No.</u>	<u>Saflık (%)</u>	<u>Belirtilen Safsızlıklar ()</u>	<u>Araştırma Numarası</u>	<u>Araştırma Tipi</u>
ÖNGÖRÜLEN <u>SPESİFİKASYON</u>				
(2)				(3)

Notlar: (1) Uluslararası Mülkiyete Haiz Olmayan Adı (INN)
(2) Toksikoloji araştırmalarında kullanılan tüm seriler yaklaşık kronolojik sırada listelenmelidir.
(3) Her bir serinin kullanıldığı Toksikoloji araştırmaları tanımlanmalıdır.

2.6.7.5 Tek-Doz Toksisitesi (1)

Test Konusu: (2)

<u>Türler/ Soy</u>	<u>Uygulama Yöntemi (Taşıyıcı/ Formülasyon</u>	<u>Dozlar (mg/kg)</u>	<u>Her Grubun Cinsiyeti ve Numarası</u>	<u>Gözlenen Maksimum Öldürücü Olmayan Doz (mg/kg)</u>	<u>Yaklaşık Öldürücü Doz (mg/kg)</u>	<u>Dikkate Değer Bulgular</u>	<u>Araştırma Numarası</u>
------------------------	--	---------------------------	---	---	--	-----------------------------------	-------------------------------

- Notlar:(1) Tüm tek-doz toksisite araştırmaları CTD ile aynı düzende özetlenmelidir. Olağan dışı süre, infüzyon hızı veya test deneklerinin yaşı gibi spesifik özellikleri belirtmek için dipnotlar kullanılmalıdır.
- (2) Uluslararası Mülkiyete Haiz Olmayan Adı (INN)

2.6.7.6 Tekrarlanan-Doz Toksisitesi

Yönlendirici Olmayan Araştırmalar (1)

Test Konusu: (2)

<u>Türler/ Soy</u>	<u>Uygulama Yöntemi (Taşıyıcı/ Formülasyon</u>	<u>Doz Verme Süresi</u>	<u>Dozlar (mg/kg)</u>	<u>Her Grubun Cinsiyeti ve Numarası</u>	<u>NOAEL^a (mg/kg)</u>	<u>Dikkate Değer Bulgular</u>	<u>Araştırma Numarası</u>
------------------------	--	-----------------------------	---------------------------	---	--------------------------------------	-----------------------------------	-------------------------------

Notlar: (1) ICH Kılavuzu M3 ile belirtilen kesin CLP araştırmaları dışındaki tüm Tekrarlanan-Doz toksisite araştırmaları (tüm doz saptama toksisite araştırmaları dahil), CTD ile aynı düzende özetlenmelidir. Test deneklerinin olağan dışı yaşı gibi spesifik özellikleri belirtmek için dipnotlar kullanılmalıdır.

(2) Uluslararası Mülkiyete Haiz Olmayan Adı (INN)

^a Advers Etki Gözlenmeme Düzeyi

2.6.7.7 (1) Tekrarlanan-Doz Toksisitesi (2) Rapor Başlığı:

Test Konusu: (3)

Tür/Soy:

Başlangıç Yaşı:

İlk Dozun Tarihi:

Doz Uygulama Süresi:

Doz Sonrası Süre:

Uygulama Yöntemi:

Taşıyıcı/Formülasyon:

Araştırma No.

CTD'deki Yeri: Cilt Bölüm

GLP Uyumu:

Spesifik Özellikler:

Advers Etki Gözlenmeme Düzeyi:

Günlük Doz (mg/kg)

0 (Kontrol)

Hayvanların Sayısı

E:

D:

E:

D:

E:

D:

E:

D:

Toksikokinetik: AUC () (4)

(5)

Dikkate Değer Bulgular

Ölen veya Ölüm Halindeyken Uyutulan

Vücut Ağırlığı (%^a)

Gıda Tüketimi (%^a)

(5)

Su Tüketimi ()

(5)

Klinik Gözlemler

Oftalmoskopi

Elektrokardiyografi

- Dikkate değer bulgu yok. + Hafif ++Orta Dereceli +++Belirgin (6)

(7) * - p<0.05 ** - p<0.01

a - Doz uygulama döneminin sonunda. Kontroller için grup ortalamaları gösterilmektedir. Tedavi edilen gruplar için, kontrollerden farklılık yüzdeleri gösterilmektedir. İstatistiksel anlamlılık gerçek verilere dayanmaktadır (yüzde farklılıklara değil).

(devam ediyor)

2.6.7.7 (1) Tekrarlanan-Doz Toksisitesi

Araştırma No. (devam)

Günlük Doz (mg/kg)	<u>0 (Kontrol)</u>							
Hayvanların Sayısı	<u>E:</u>	<u>D:</u>	<u>E:</u>	<u>D:</u>	<u>E:</u>	<u>D:</u>	<u>E:</u>	<u>D:</u>

Hematoloji

Serum Kimyası

İdrar Analizi

Organ Ağırlıkları^a (%)

Makro Patoloji

Histopatoloji

Ek Tetkikler

Doz Sonrası Değerlendirme:
Değerlendirilen Sayı
(8)

- Dikkate değer bulgu yok.

(7) * - $p < 0.05$ ** - $p < 0.01$

a- Hem mutlak hem de görece ağırlıklar belirtilen yönde kontrollerden farklılık göstermiştir. Rakamlar mutlak organ ağırlıkları için yüzde farkı belirtmektedir.

Tablo 2.6.7.7 için Notlar

- (1) Tablolar ardışık olarak numaralandırılmalıdır:örn., 2.6.7.7A, 2.6.7.7B, 2.6.7.7C.
- (2) ICH Kılavuzu M3 ile belirtilen her bir tekrarlanan-doz toksisite araştırması için ve yönlendirici olarak kabul edilebilecek diğer tüm tekrarlanan-doz toksisite araştırmaları için bir tablo bulunmalıdır.
- (3) Uluslararası Mülkiyete Haiz Olmayan Adı (INN).
- (4) Sabit durum AUC, C_{max}, C_{ss} ya da araştırmayı destekleyen diğer toksikokinetik bilgiler. Eğer ayrı bir araştırmadan geliyorsa, bu araştırmanın numarası dipnotta verilmelidir.
- (5) YALNIZCA DİKKATE DEĞER BULGULAR SUNULMALIDIR. Eğer ek parametreler (şablonda bulunanların dışında) dikkate değer değişiklikler göstermişse, bunlar tablolara eklenmelidir. Genel olarak, doz uygulama döneminin sonundaki veriler gösterilebilir; ancak, eğer daha önceki zaman noktalarında dikkate değer ek bulgular varsa, bunlar dahil edilmelidir. Dipnotlar testler ya da sonuçlarla ilgili ek bilgi sağlamak gerektiğinde kullanılmalıdır.
- (6) Veya uygunsa başka ölçek.
- (7) İstatistiksel analiz yöntemleri belirtilmelidir.
- (8) Hala ilaçla ilgili değişiklikler gösteren tüm parametreler sıralanmalıdır. Eğer araştırma bir doz sonrası değerlendirme içermiyorsa bu bölüm iptal edilmelidir.
- (9) Uygun olduğunda, erken dönemde nekropsi uygulanmış hayvanlar hakkındaki bilgiler ayrı olarak sunulmalıdır.

2.6.7.8 (1) Genotoksisite: In Vitro**Rapor Başlığı:****Test Konusu: (2)****İndüksiyon Testi:****Soylar:****Metabolize Edici Sistem:****Taşıyıcılar: Test Konusu İçin:****Tedavi:****Sitotoksik Etkiler:****Genotoksik Etkiler:****Bağımsız Analizlerin Sayısı:****Replikat Kültürlerin Sayısı:****Analiz Edilen Hücrelerin Sayısı/Kültür:****Pozitif Kontroller İçin:****Araştırma No.****CTD'deki Yeri: Cilt Bölüm****GLP Uyumu:****Tedavi Tarihi:**

Metabolik	<u>Test</u>	Konsantrasyon					
<u>Aktivasyon</u>	<u>Konusu</u>	veya					
		Doz Düzeyi					
		((3))					

Aktivasyonsuz

(4)

Aktivasyonlu

Notlar: (1) Tablolar ardışık olarak numaralandırılmalıdır: örn., 2.6.7.8A, 2.6.7.8B, Replikat analizlerin sonuçları sonraki sayfalarda gösterilmelidir.

(2) Uluslararası Mülkiyete Haiz Olmayan Adı (INN).

(3) Birimler girilmelidir.

(4) Çökelme gözlenmesi halinde, bu bir dipnotta belirtilmelidir.

(5) İstatistiksel analiz yöntemleri belirtilmelidir.

(5) * - $p < 0.05$ ** - $p < 0.01$

2.6.7.9 (1) Genotoksisite: In Vivo Rapor Başlığı:

Test Konusu: (2)

İndüksiyon Testi:

Türler/Soy:

Yaş:

Değerlendirilen Hücreler:

Analiz Edilen Hücrelerin Sayısı/Hayvan:

Spesifik Özellikler:

Toksik/Sitotoksik Etkiler:

Genotoksik Etkiler:

Etkilenimin Kanıtı:

Tedavi Programı:

Numune Alma Zamanı:

Uygulama Yöntemi:

Taşıyıcı/ Formülasyon:

Araştırma No.

CTD'deki Yeri: Cilt Bölüm

GLP Uyumu:

Tedavi Tarihi:

<u>Test Konusu</u>	<u>Doz</u> <u>(mg/kg)</u>	<u>Hayvanların</u> <u>Sayısı</u>					
--------------------	------------------------------	-------------------------------------	--	--	--	--	--

(4)

*Notlar: (1) Tablolar ardışık olarak numaralandırılmalıdır (örn., 2.6.7.9A, 2.6.7.9B,)
(2) Uluslararası Mülkiyete Haiz Olmayan Adı (INN).
(3) İstatistiksel analiz yöntemleri belirtilmelidir.*

(3) * - $p < 0.05$ ** - $p < 0.01$

2.6.7.10 (1) Karsinojeniklik**Rapor Başlığı:****Test Konusu: (2)**

Türler/Soy:
Başlangıç Yaşı:
İlk Dozun Tarihi:

Doz Uygulama Süresi:
Uygulama Yöntemi:
Taşıyıcı/Formülasyon:
Kontrollerin Tedavisi:

Araştırma No.
CTD'deki Yeri: Cilt Bölüm
GLP Uyumu:

Yüksek Doz Seçiminin Dayanağı: (3)
Spesifik Özellikler:

Günlük Doz (mg/kg)	<u>0 (Kontrol)</u>							
Cinsiyet	<u>E</u>	<u>D</u>	<u>E</u>	<u>D</u>	<u>E</u>	<u>D</u>	<u>E</u>	<u>D</u>
Toksikokinetik: AUC () (4)								
Hayvanları Sayısı								
Başlangıçta								
Ölen / Ölüm Halindeyken Uyutulan								
Terminal Uyutulan								
Sürvi (%)	(5)							
Vücut Ağırlığı (%^a)								
Gıda Tüketimi (%^a)								

(6) * - p<0.05 ** - p<0.01

a - Altıncı ayda. Kontroller için grup ortalamaları gösterilmektedir. Tedavi edilen gruplar için, kontrollerden farklılık yüzdeleri gösterilmektedir. İstatistiksel anlamlılık gerçek verilere dayanmaktadır (yüzde farklılıklara değil).

(devam ediyor)

2.6.7.10 (1) Karsinojeniklik

Araştırma No. (devam)

Günlük Doz (mg/kg)

Değerlendirilen Sayı

(Kontrol)

I D:

0 (Kontrol)

E D:

I

D:

E

D:

∴

∴

∴

∴

Neoplastik Lezyonları olan
Hayvanların Sayısı

(7)

Dikkate Değer Bulgular:

Makro Patoloji

Histopatoloji – Non-Neoplastik

Lezyonlar

- Dikkate değer bulgu yok.

* - p<0.05 ** - p<0.01

Tablo 2.6.7.10 için Notlar

- (1) Tablolar ardışık olarak numaralandırılmalıdır :örn., 2.6.7.10A, 2.6.7.10B. Her bir karsinogeniklik araştırması için bir tablo bulunmalıdır.
- (2) Uluslararası Mülkiyete Haiz Olmayan Adı (INN).
- (3) ICH Kılavuzundan S1C.
- (4) Sabit durum AUC, C_{max}, C_{ss} ya da araştırmayı destekleyen diğer toksikokinetik bilgiler. Eğer ayrı bir araştırmadan geliyorsa, bu araştırmanın numarası dipnotta verilmelidir.
- (5) Eğer ek parametreler ilaçla ilgili değişiklikler göstermişse, bunlar tablolara eklenmelidir. Dipnotlar testler ya da sonuçlarla ilgili ek bilgi sağlamak gerektiğinde kullanılmalıdır.
- (6) İstatistiksel analiz yöntemleri belirtilmelidir.
- (7) İlaçla ilgili lezyonlar önce sıralanmalıdır. Daha sonra diğer lezyonlar alfabetik düzende organlara/ dokulara göre sıralanmalıdır.

2.6.7.11 Üreme ve Gelişim Toksisitesi

Yönlendirici Olmayan Araştırmalar (1)

Test Konusu: (2)

<u>Türler/ Soy</u>	<u>Uygulama Yöntemi (Taşıyıcı/ Formülasyon</u>	<u>Doz Verme Süresi</u>	<u>Dozlar (mg/kg)</u>	<u>Her Grubun Numarası</u>	<u>Dikkate Değer Bulgular</u>	<u>Araştırma Numarası</u>
------------------------	--	---------------------------------	---------------------------	--------------------------------	-------------------------------	-------------------------------

Notlar: (1) ICH Kılavuzu M3 ile belirtilen Kesin GLP araştırmaları dışındaki tüm üreme toksisitesi araştırmaları (tüm geçerli dmoz saptama toksisite araştırmaları dahil), CTD ile aynı düzende özetlenmelidir. Ancak, inceleme araştırmaları daha ayrıntılı bir şablon kullanılarak özetlenmelidir.

(2) Uluslararası Mülkiyete Haiz Adı (INN)

**2.6.7.12 (1) Üreme ve Gelişim Toksisitesi -
Fertilite ve Erken Embriyonik
Gelişimden İmplantasyona**

Rapor Başlığı:

Test Konusu: (2)

ICH 4.1.1'e benzer Tasarım

Türler/Soy:

Başlangıç Yaşı:

İlk Dozun Tarihi:

Doz Uygulama Süresi: E:

Çiftleşme Günü: (8) D:

Sezaryen Günü:

Uygulama Yöntemi:

Taşıyıcı/Formülasyon:

Araştırma No.

CTD'deki Yeri: Cilt Bölüm

GLP Uyumu:

Spesifik Özellikler:

Advers Etki Gözlenmeme Düzeyi:

F₀ Erkekler:

F₀ Dişiler:

F₁ Yavrular:

Günlük Doz (mg/kg)

0 (Kontrol)

Erkekler Toksikokinetik: AUC () (4)

Değerlendirilen Sayı

Ölen veya Ölüm Halindeyken Uyutulan

Klinik Gözlemler

Nekropsi Gözlemleri

Vücut Ağırlığı (%^a)

Gıda Tüketimi (%^a)

Çiftleşmeye Kadar Ortalama Gün

Sayısı

Çiftleşen Erkeklerin Sayısı

Fertil Erkeklerin Sayısı

(5)

-Dikkate değer bulgu yok. + Hafif ++Orta Dereceli +++Belirgin (6)

(7) * - p<0.05 ** - p<0.01

a 4 hafta doz uygulamadan sonra. Kontroller için grup ortalamaları gösterilmektedir. Tedavi edilen gruplar için, kontrollerden farklılık yüzdeleri gösterilmektedir. İstatistiksel anlamlılık gerçek verilere dayanmaktadır (yüzde farklılıklara değil).

(devam ediyor)

2.6.7.12 (1) Üreme ve Gelişim Toksisitesi

Araştırma No. (devam)

Günlük Doz (mg/kg)

0 (Kontrol)

Erkekler Toksikokinetik: AUC () (4)

Değerlendirilen Sayı
Ölen veya Ölüm Halindeyken Uyutulan Sayısı
Klinik Gözlemler
Nekropsi Gözlemleri
Çiftleşme Öncesi Vücut Ağırlığı (%^a)
Gestasyon Vücut Ağırlığı (%^a)
Çiftleşme Öncesi Gıda Tüketimi (%^a)
Gestasyon Gıda Tüketimi (%^a)
Ortalama Estrus Siklus Sayısı/14 gün
Çiftleşmeye Kadar Ortalama Gün Sayısı
Sperm Pozitif Dişilerin Sayısı
Gebe Dişilerin Sayısı
Düşük yapan veya Total Yavru Rezorpsiyonu olanların Sayısı
Ortalama Corpora Lutea Sayısı
Ortalama İmplantasyon Sayısı
Ortalama % Preimplantasyon Kaybı
Ortalama Canlı Embriyo Sayısı
Ortalama Rezorpsiyon Sayısı
Ortalama Ölü Embriyo Sayısı
Ortalama % Postimplantasyon Kaybı

- Dikkate değer bulgu yok. + Hafif ++Orta Dereceli +++Belirgin (6)

(7) * - p<0.05 ** - p<0.01

a - Çiftleşme öncesi veya gestasyon dönemi sonunda. Kontroller için grup ortalamaları gösterilmektedir. Tedavi edilen gruplar için, kontrollerden farklılık yüzdeleri gösterilmektedir. İstatistiksel anlamlılık gerçek verilere dayanmaktadır (yüzde farklılıklara değil).

Tablo 2.6.7.12, 2.6.7.13 ve 2.6.7.14 için Notlar

- (1) Eğer bu tipte birden fazla araştırma varsa, tablolar ardışık olarak numaralandırılmalıdır 2.6.7.12A, 2.6.7.12B, 2.6.7.13A, 2.6.7.13B
- (2) Uluslararası Mülkiyete Haiz Olmayan Adı (INN).
- (3) Eğer modifiye edilmiş bir araştırma tasarımı kullanılıyorsa, tablolar da uygun biçimde modifiye edilmelidir.
- (4) Sabit durum AUC, Cmax, ya da araştırmayı destekleyen diğer toksikokinetik bilgiler. Eğer ayrı bir araştırmadan geliyorsa, bu araştırmanın numarası dipnotta verilmelidir.
- (5) BU ŞABLONLARDA OLASI SONUÇ SUNUMLARI GÖSTERİLMEKTEDİR. VERİ SUNUMLARI OPTİMAL İSTATİSTİKSEL ANALİZ VE ARAŞTIRMANIN TASARIMINA GÖRE ESNEK VE UYGUN OLMALIDIR.. Eğer ek parametreler ilaçla ilgili değişiklikler göstermişse, bunlar tablolara eklenmelidir. Dipnotlar testler ya da sonuçlarla ilgili ek bilgi sağlamak gerektiğinde kullanılmalıdır.
- (6) Veya uygunsa başka ölçek.
- (7) İstatistiksel analiz yöntemleri belirtilmelidir.
- (8) Çiftleşme günü belirtilmelidir;örn., Gün 0 veya Gün 1

**2.6.7.13 (1) Üreme ve Gelişim Toksisitesi -
Embriyofetal Gelişim
Üzerindeki Etkiler (3)**

Rapor Başlığı:

Test Konusu: (2)

ICH 4.1.3'e benzer Tasarım

Türler/Soy:

Başlangıç Yaşı:

İlk Dozun Tarihi:

Spesifik Özellikler:

Advers Etki Gözlenmeme Düzeyi:

F₀ Dişiler:

F₁ Yavrular:

Doz Uygulama Süresi:

Çiftleşme Günü: (8)

Sezaryen Günü:

Uygulama Yöntemi:

Taşıyıcı/Formülasyon:

Araştırma No.

CTD'deki Yeri: Cilt Bölüm

GLP Uyumu:

Günlük Doz (mg/kg)

0 (Kontrol)

Dişiler⁺ Toksikokinetik: AUC () (4)

Gebe Sayısı

Ölen veya Ölüm Halindeyken Uyutulan Sayısı (5)

Düşük yapan veya Total Yavru Rezorpsiyonu olanların Sayısı

Klinik Gözlemler

Nekropsi Gözlemleri

Vücut Ağırlığı (%^a)

Gıda Tüketimi (%^a)

Ortalama Corpora Lutea Sayısı

Ortalama İmplantasyon Sayısı

Ortalama % Preimplantasyon Kaybı

-Dikkate değer bulgu yok.

+ Hafif

++Orta Dereceli

+++Belirgin (6)

G=Gestasyon günü

(7) * - p<0.05 ** - p<0.01

a - Doz uygulama döneminin sonunda. Kontroller için grup ortalamaları gösterilmektedir. Tedavi edilen gruplar için, kontrollerden farklılık yüzdeleri gösterilmektedir.

İstatistiksel anlamlılık gerçek verilere dayanmaktadır (yüzde farklılıklara değil).

⁺ Anne Hayvanlar /Yetişkin Dişi Tavşanlar

(devam ediyor)

2.6.7.13 (1) Üreme ve Gelişim Toksisitesi

Araştırma No. (devam)

Günlük Doz (mg/kg)

0 (Kontrol)

Yavrular

Değerlendirilen Yavruların Sayısı
Canlı Fetüslerin Sayısı
Ortalama Rezorpsiyon Sayısı
Ölü Fetüslü Yavrulama Sayısı
Ortalama % Postimplantasyon Kaybı
Ortalama Fetüs Vücut Ağırlığı (g)
Fetal Cinsiyet Oranları
Fetal Anomalileri:
 Gözle Görülen Harici
 Viseral Anomaliler
 İskelet Anomalileri
Etkilenen Toplam Fetüsler (yavrular)

- Dikkate değer bulgu yok.

* - $p < 0.05$ ** - $p < 0.01$

**2.6.7.14 (1) Üreme ve Gelişim Toksisitesi -
Pre ve Postnatal Gelişim Üzerindeki
Etkiler, Maternal Fonksiyon Dahil (3)**

ICH 4.1.2'e benzer Tasarım

Türler/Soy:

Başlangıç Yaşı:

İlk Dozun Tarihi:

Spesifik Özellikler:

Advers Etki Gözlenmeme Düzeyi:

F₀ Dişiler:

F₁ Erkekler:

F₁ Dişiler:

Rapor Başlığı:

Doz Uygulama Süresi:

Çiftleşme Günü: (8)

Uygulama Yöntemi:

Taşıyıcı/Formülasyon:

Ayıklanan/Ayıklanmayan Yavrular

Test Konusu: (2)

Araştırma No.

CTD'deki Yeri: Cilt Bölüm

GLP Uyum:

Günlük Doz (mg/kg)

0 (Kontrol)

E₀ Dişiler Toksikokinetik: AUC () (4)

Gebe Sayısı

Ölen veya Ölüm Halindeyken Uyutulan Sayısı

Düşük yapan veya Total Yavru Rezorpsiyonu olanların Sayısı

Klinik Gözlemler

Nekropsi Gözlemleri

Gestasyon Vücut Ağırlığı (%^a)

Laktasyon Vücut Ağırlığı (%^a)

Gestasyon Gıda Tüketimi (%^a)

Laktasyon Gıda Tüketimi (%^a)

Ortalama Gestasyon Süresi (gün)

Anormal Doğum

(5)

-Dikkate değer bulgu yok. + Hafif ++Orta Dereceli +++Belirgin (6) G = Gestasyon günü L = Laktasyon günü

(7) * - p<0.05 ** - p<0.01

a - Gestasyon veya laktasyonun sonunda. Kontroller için grup ortalamaları gösterilmektedir. Tedavi edilen gruplar için, kontrollerden farklılık yüzdeleri gösterilmektedir. İstatistiksel anlamlılık gerçek verilere dayanmaktadır (yüzde farklılıklara değil). (devam ediyor)

2.6.7.14 (1) Üreme ve Gelişim Toksisitesi

Araştırma No. (devam)

0 (Kontrol)

Günlük Doz (mg/kg)

<u>F₁ Yavrular</u> (Sütten kesim öncesi)	Değerlendirilen Yavru Sayısı Ortalama İmplantasyon Sayısı Ortalama Yavru Sayısı Ortalama Canlı Doğan Yavru Sayısı Ölü Doğan Yavru Sayısı 4. Güne Kadar Postnatal Sürvi Sütten Kesime Kadar Postnatal Sürvi Toplam Yavru Kaybı Sayısı Yavru Vücut Ağırlıklarında Değişiklikler ^a (g) Yavru Cinsiyet Orantıları Yavru Klinik Belirtileri Yavru Nekropsi Gözlemleri
---	--

<u>F₁ Erkekler</u> (Sütten kesim sonrası)	Değerlendirilen Yavru Sayısı Ölen veya Ölüm Halindeyken Uyutulanların Sayısı Klinik Gözlemler Nekropsi Gözlemleri Vücut Ağırlığı Değişimi ^b (g) Gıda Tüketimi (%) Preputial Sepparasyon Duyu Fonksiyonu Motor Aktivite Öğrenme ve Bellek Çiftleşmeye Kadar Ortalama Gün Sayısı Çiftleşen Erkeklerin Sayısı Fertil Erkeklerin Sayısı
--	--

- Dikkate değer bulgu yok. + Hafif ++Orta Dereceli +++Belirgin (6)
(7) * - p<0.05 ** - p<0.01

a - Doğumdan sütten kesilmeye kadar.

b - Sütten kesilmeden çiftleşmeye kadar.

c - Sütten kesme dönemi sonunda. Kontroller için grup ortalamaları gösterilmektedir. Tedavi edilen gruplar için, kontrollerden farklılık yüzdeleri gösterilmektedir. İstatistiksel anlamlılık gerçek verilere dayanmaktadır (yüzde farklılıklara değil).

2.6.7.14 (1) Üreme ve Gelişim Toksisitesi

Araştırma No. (devam)

Günlük Doz (mg/kg)

0 (Kontrol)

<u>F₁ Dişiler</u> (Sütten kesim sonrası)	Değerlendirilen Yavru Sayısı Ölen veya Ölüm Halindeyken Uyutulanların Sayısı Klinik Gözlemler Nekropsi Gözlemleri Çiftleşme Öncesi Vücut Ağırlığı Değişimi ^a (g) Gestasyon Vücut Ağırlığı Değişimi (g) Çiftleşme Öncesi Gıda Tüketimi (% ^b) Gestasyon Gıda Tüketimi (% ^b) Ortalama Vajinal Açıklık Yaşı (günler) Duyu Fonksiyonu Motor Aktivite Öğrenme ve Bellek Çiftleşmeye Kadar Ortalama Gün Sayısı Sperm Pozitif Dişilerin Sayısı Gebe Dişilerin Sayısı Ortalama Corpora Lutea Sayısı Ortalama İmplantasyon Sayısı Ortalama % Preimplantasyon Kaybı
<u>F₂ Yavrular</u>	Ortalama Canlı Embriyo Sayısı/Yavrulama Ortalama Rezorpsiyon Sayısı Ölü Embriyolu Yavrulama Sayısı Ölü Embriyolarının Sayısı Ortalama % Postimplantasyon Kaybı Fetal Vücut Ağırlıkları (g) Fetal Cinsiyet Oranları (% erkekler) Fetal Anomalileri

- Dikkate değer bulgu yok. + Hafif ++Orta Dereceli +++Belirgin (6)

(7) * - p<0.05 ** - p<0.01

a - Sütten kesilmeden çiftleşmeye kadar.

b - Çiftleşme öncesi veya gestasyon dönemi sonunda. Kontroller için grup ortalamaları gösterilmektedir. Tedavi edilen gruplar için, kontrollerden farklılık yüzdeleri gösterilmektedir. İstatistiksel anlamlılık gerçek verilere dayanmaktadır (yüzde farklılıklara değil).

2.6.7.14 (1) Üreme ve Gelişim Toksisitesi

Araştırma No. (devam)

Günlük Doz (mg/kg)

0 (Kontrol)

E₁ Dişiler:
(Sütten kesim sonrası)
Değerlendirilen Yavru Sayısı
Ölen veya Ölüm Halindeyken Uyutulanların Sayısı
Klinik Gözlemler
Nekropsi Gözlemleri
Çiftleşme Öncesi Vücut Ağırlığı Değişimi^a (g)
Gestasyon Vücut Ağırlığı Değişimi (g)
Çiftleşme Öncesi Gıda Tüketimi (%^b)
Gestasyon Gıda Tüketimi (%^b)
Ortalama Vajinal Açıklık Yaşı (günler)
Duyu Fonksiyonu
Motor Aktivite
Öğrenme ve Bellek
Çiftleşmeye Kadar Ortalama Gün Sayısı
Sperm Pozitif Dişilerin Sayısı
Gebe Dişilerin Sayısı
Ortalama Gestasyon Süresi
Anormal Doğum

*Not: Doğal Doğum için
Alternatif Format*

E₂ Yavrular:
Değerlendirilen Yavru Sayısı
Ortalama İmplantasyon Sayısı
Ortalama Yavru Sayısı
Ortalama Canlı Doğan Yavru Sayısı
Ortalama Ölü Doğan Yavru Sayısı
4. Güne Kadar Postnatal Sürvi
Sütten Kesime Kadar Postnatal Sürvi
Yavru Vücut Ağırlıklarında Değişiklikler^a (g)
Yavru Cinsiyet Orantıları
Yavru Klinik Belirtileri
Yavru Nekropsi Gözlemleri

-Dikkate değer bulgu yok. + Hafif ++Orta Dereceli +++Belirgin (6)

(7) * - p<0.05 ** - p<0.01

a. Doğumdan çiftleşmeye kadar.

b. Çiftleşme öncesi veya gestasyon dönemi sonunda. Kontroller için grup ortalamaları gösterilmektedir. Tedavi edilen gruplar için, kontrollerden farklılık yüzdeleri gösterilmektedir. İstatistiksel anlamlılık gerçek verilere dayanmaktadır (yüzde farklılıklara değil).

(devam ediyor)

2.6.7.16 Lokal Tolerans (1)

Test Konusu: (2)

<u>Türler/ Soy</u>	<u>Uygulama Yöntemi</u>	<u>Dozlar (mg/kg)</u>	<u>Her Grubun Cinsiyeti ve Numarası</u>	<u>Dikkate Değer Bulgular</u>	<u>Araştırma Numarası</u>
------------------------	-----------------------------	---------------------------	---	-------------------------------	-------------------------------

Notlar: (1) Tüm lokal tolerans araştırmaları özetlenmelidir.
(2) Uluslararası Mülkiyete Haiz Adı (INN)

2.6.7.17 Diğer Toksisite Çalışmaları (1)

Test Konusu: (2)

<u>Türler/ Soy</u>	<u>Uygulama Yöntemi</u>	<u>Doz Uygulama Süresi</u>	<u>Dozlar (mg/kg)</u>	<u>Her Grubun Cinsiyeti ve Numarası</u>	<u>Dikkate Değer Bulgular</u>	<u>Araştırma Numarası</u>
------------------------	-----------------------------	----------------------------	---------------------------	---	-----------------------------------	-------------------------------

Notlar: (1) Tüm ilave olan toksisite araştırmaları özetlenmelidir.
(2) Uluslararası Mülkiyete Haiz Olmayan Adı (INN)