**<< *Ürünün Adını ve Kodunu Yazınız* >>**

**ARAŞTIRMA ÜRÜNÜ DOSYASI (AÜD)**

(*INVESTIGATIONAL MEDICINAL PRODUCT DOSSIER-IMPD*)

<< *Dokümanın* *tarihini yazınız* >>

<< *Dokümanın* *versiyon numarasını yazınız* >>

Doküman Tarihçesi

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Değişiklik Gerekçesi** | **Tarih** | **Versiyon** |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

Bu doküman, araştırma ürünü dosyası hazırlanması için taslak olarak oluşturulmuştur. Dokümanda verilen örnekler/açıklamalar sadece taslağın kullanımında örneklendirme amaçlı bulunmakta olup dosyanın hazırlanması için tüm gerekli bilgileri ihtiva etmez. Başvuru sahipleri ürünün özelliklerine ve gelişimine bağlı olarak gerekli bilgileri bu dokümanda sağlamakla yükümlüdür. Her ürünün kendine özgü farmasötik ve klinik gelişiminin olduğu unutulmamalıdır. Herhangi bir başlığa dair verinin sunulmasının mümkün/geçerli olmadığı durumda, bilimsel gerekçesiyle beraber bu husus belirtilmelidir.

Araştırma ürünü dosyasının oluşturulmasında EMA’nın “*Guideline on the requirements for the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products (IMP) in clinical trials (EMA/CHMP/QWP/545525/2017)*” ve “*Guideline on the requirements for quality documentation concerning biological investigational medicinal products in clinical trials (EMA/CHMP/BWP/534898/2008 rev. 1)*” kılavuzları referans olarak kullanılmalıdır.

Araştırma ürünü dosyasını nihai hale getirdikten sonra bu açıklama bölümünü, taslakta yer alan açıklamaları ve örnekleri mutlaka siliniz. İçindekiler tablosundaki sayfa numaralarını güncelleyiniz.

**İçindekiler**

[**Şekiller Listesi** 5](#_Toc65774494)

[**Tablolar Listesi** 6](#_Toc65774495)

[**Kısaltmalar Listesi** 7](#_Toc65774496)

[**1** **GİRİŞ** 8](#_Toc65774497)

[**2.1**  **KALİTE (*QUALITY*)** 9](#_Toc65774498)

[**2.1.S**  **ETKİN MADDE (*DRUG SUBSTANCE*)** 9](#_Toc65774498)

[**2.1.S.1** **Genel Bilgiler *(General Information)*** 9](#_Toc65774499)

[2.1.S.1.1 İsimlendirme *(Nomenclature)* 9](#_Toc65774500)

[2.1.S.1.2 Yapı *(Structure)* 9](#_Toc65774501)

[2.1.S.1.3 Genel Özellikler *(General Properties)* 9](#_Toc65774502)

[**2.1.S.2** **Üretim *(Manufacture)*** 10](#_Toc65774503)

[2.1.S.2.1 Üreticiler *(Manufacturers)* 10](#_Toc65774504)

[2.1.S.2.2 Üretim Sürecinin ve Süreç Kontrollerinin Tanımı *(Description of Manufacturing Process and Process Controls)* 10](#_Toc65774505)

[2.1.S.2.3 Materyallerin Kontrolü *(Control of Materials)* 10](#_Toc65774506)

[2.1.S.2.4 Kritik Adımlar ve Ara Maddelerin Kontrolleri *(Controls of Critical Steps and Intermediates)* 11](#_Toc65774507)

[2.1.S.2.5 Proses Validasyonu ve/veya Değerlendirmesi *(Process Validation and/or Evaluation)* 11](#_Toc65774508)

[2.1.S.2.6 Üretim Sürecinin Gelişimi *(Manufacturing Process Development)* 11](#_Toc65774509)

[**2.1.S.3** **Karakterizasyon *(Characterization)*** 11](#_Toc65774510)

[2.1.S.3.1 Yapının ve Diğer Özelliklerin Açıklanması *(Elucidation of Structure and Other Characteristics)* 11](#_Toc65774511)

[2.1.S.3.2 Safsızlıklar *(Impurities)* 11](#_Toc65774512)

[**2.1.S.4** **Etkin Maddelerin Kontrolü *(Control of Drug Substance)*** 12](#_Toc65774513)

[2.1.S.4.1 Spesifikasyonlar *(Specifications)* 12](#_Toc65774514)

[2.1.S.4.2 Analitik Prosedürler *(Analytical Procedures)* 12](#_Toc65774515)

[2.1.S.4.3 Analitik Prosedürlerin Validasyonu *(Validation of Analytical Procedures)* 12](#_Toc65774516)

[2.1.S.4.4 Seri Analizleri *(Batch Analyses)* 12](#_Toc65774517)

[2.1.S.4.5 Spesifikasyonların Geçerliliği *(Justification of Specifications)* 13](#_Toc65774518)

[**2.1.S.5** **Referans Standartlar veya Materyaller *(Reference Standards or Materials)*** 13](#_Toc65774519)

[**2.1.S.6** **Kap Kapak Sistemi *(Container Closure System)*** 13](#_Toc65774520)

[**2.1.S.7** **Stabilite *(Stability)*** 13](#_Toc65774521)

[**2.1.P**  **ARAŞTIRMA ÜRÜNÜ (*Investigational Medicinal Product Under Test*)** 14](#_Toc65774522)

[**2.1.P.1** **Araştırma Ürününün Kompozisyonu ve Tanımı *(Description and Composition of the IMP)*** 14](#_Toc65774523)

[**2.1.P.2** **Farmasötik Gelişim *(Pharmaceutical Development)*** 14](#_Toc65774524)

[2.1.P.2.1 Araştırma Ürününün Bileşenleri *(Components of the IMP)* 14](#_Toc65774525)

[2.1.P.2.2 Araştırma Ürünü *(IMP)* 14](#_Toc65774526)

[2.1.P.2.3 Üretim Prosesinin Gelişimi *(Manufacturing Process Development)* 14](#_Toc65774527)

[2.1.P.2.4 Kap Kapak Sistemi *(Container Closure System)* 14](#_Toc65774528)

[2.1.P.2.5 Mikrobiyolojik Özellikler *(Microbiological Attributes)* 15](#_Toc65774529)

[2.1.P.2.6 Geçimlilik *(Compatibility)* 15](#_Toc65774530)

[**2.1.P.3** **Üretim *(Manufacture)*** 15](#_Toc65774531)

[2.1.P.3.1 Üreticiler *(Manufacturers)* 15](#_Toc65774532)

[2.1.P.3.2 Seri Formülü *(Batch Formula)* 15](#_Toc65774533)

[2.1.P.3.3 Üretim Sürecinin ve Süreç Kontrollerinin Tanımı *(Description of Manufacturing Process and Process Controls)* 15](#_Toc65774534)

[2.1.P.3.4 Kritik Adımlar ve Ara Maddelerin Kontrolleri *(Controls of Critical Steps and Intermediates)* 15](#_Toc65774535)

[2.1.P.3.5 Proses Validasyonu ve/veya Değerlendirmesi *(Process Validation and/or Evaluation)* 15](#_Toc65774535)

[**2.1.P.4** **Yardımcı Maddelerin Kontrolü *(Control of Excipients)*** 16](#_Toc65774536)

[2.1.P.4.1 Spesifikasyonlar *(Specifications)* 16](#_Toc65774537)

[2.1.P.4.2 Analitik Prosedürler *(Analytical Procedures)* 16](#_Toc65774538)

[2.1.P.4.3 Analitik Prosedürlerin Validasyonu *(Validation of Analytical Procedures)* 16](#_Toc65774539)

[2.1.P.4.4 Spesifikasyonların Geçerliliği *(Justification of Specifications)* 16](#_Toc65774540)

[2.1.P.4.5 İnsan veya Hayvan Kaynaklı Yardımcı Maddeler *(Excipients of Human or Animal Origin)* 16](#_Toc65774541)

[2.1.P.4.6 Yeni Yardımcı Maddeler *(Novel Excipients)* 16](#_Toc65774542)

[**2.1.P.5** **Araştırma Ürününün Kontrolü *(Control of IMP)*** 16](#_Toc65774543)

[2.1.P.5.1 Spesifikasyonlar *(Specifications)* 16](#_Toc65774544)

[2.1.P.5.2 Analitik Prosedürler *(Analytical Procedures)* 17](#_Toc65774545)

[2.1.P.5.3 Analitik Prosedürlerin Validasyonu *(Validation of Analytical Procedures)* 17](#_Toc65774546)

[2.1.P.5.4 Seri Analizleri *(Batch Analyses)* 17](#_Toc65774547)

[2.1.P.5.5 Safsızlıkların Karakterizasyonu *(Characterization of Impurities)* 17](#_Toc65774548)

[2.1.P.5.6 Spesifikasyonların Geçerliliği *(Justification of Specifications)* 17](#_Toc65774549)

[**2.1.P.6** **Referans Standartlar veya Materyaller *(Reference Standards or Materials)*** 17](#_Toc65774550)

[**2.1.P.7** **Kap Kapak Sistemi *(Container Closure System)*** 17](#_Toc65774551)

[**2.1.P.8** **Stabilite *(Stability)*** 18](#_Toc65774552)

[**2.1.A**  **EK BÖLÜMLER (*APPENDICES*)** 19](#_Toc65774553)

[**2.1.A.1** **Tesisler ve Ekipman *(Facilities and Equipment)*** 19](#_Toc65774554)

[**2.1.A.2** **Beklenmedik Ajanların Güvenlilik Değerlendirmesi *(Adventitious Agents Safety Evaluation)*** 19](#_Toc65774555)

[**2.1.A.3** **Yeni Yardımcı Maddeler *(Novel Excipients)*** 19](#_Toc65774556)

[**2.1.A.4** **Sulandırma ve Seyreltme için Çözücüler *(Solvents for Reconstitution and Diluents)*** 19](#_Toc65774557)

[**2.2**  **KLİNİK OLMAYAN FARMAKOLOJİ, FARMAKOKİNETİK VE TOKSİKOLOJİ (*NON-CLINICAL PHARMACOLOGY, PHARMACOKINETICS AND TOXICOLOGY*)** 20](#_Toc65774558)

[**2.2.1**  **Farmakodinamik (*Pharmacodynamics*)** 20](#_Toc65774559)

[2.2.1.1 Özet *(Brief Summary)* 20](#_Toc65774560)

[2.2.1.2 Primer Farmakodinamik *(Primary Pharmacodynamics)* 20](#_Toc65774561)

[2.2.1.3 Sekonder Farmakodinamik *(Secondary Pharmacodynamics)* 20](#_Toc65774562)

[2.2.1.4 Güvenlilik Farmakolojisi *(Safety Pharmacology)* 20](#_Toc65774563)

[2.2.1.5 Farmakodinamik İlaç Etkileşimleri *(Pharmacodynamic Interactions)* 20](#_Toc65774564)

[2.2.1.6 Tartışma ve Sonuç *(Discussion and Conclusions)* 20](#_Toc65774565)

[**2.2.2**  **Farmakokinetik (*Pharmacokinetics*)** 20](#_Toc65774566)

[2.2.2.1 Özet *(Brief Summary)* 20](#_Toc65774567)

[2.2.2.2 Analitik Yöntemler *(Methods of Analysis)* 20](#_Toc65774568)

[2.2.2.3 Absorpsiyon *(Absorption)* 21](#_Toc65774569)

[2.2.2.4 Dağılım *(Distribution)* 21](#_Toc65774570)

[2.2.2.5 Metabolizma *(Metabolism)* 21](#_Toc65774571)

[2.2.2.6 Atılım *(Excretion)* 21](#_Toc65774572)

[2.2.2.7 Farmakokinetik İlaç Etkileşimleri *(Pharmacokinetic Drug Interactions)* 21](#_Toc65774573)

[2.2.2.8 Diğer Farmakokinetik Çalışmalar *(Other Pharmacokinetic Studies)* 21](#_Toc65774574)

[2.2.2.9 Tartışma ve Sonuç (*Toksikokinetik değerlendirme dâhil*) *(Discussion and Conclusions Including Evaluation of Toxicokinetics)* 21](#_Toc65774575)

[**2.2.3**  **Toksikoloji (*Toxicology*)** 21](#_Toc65774576)

[2.2.3.1 Özet *(Brief summary)* 21](#_Toc65774577)

[2.2.3.2 Tek Doz Toksisitesi *(Single Dose Toxicity)* 21](#_Toc65774578)

[2.2.3.3 Tekrarlı Doz Toksisitesi *(Repeat-Dose Toxicity)* 21](#_Toc65774579)

[2.2.3.4 Genotoksisite *(Genotoxicity)* 21](#_Toc65774580)

[2.2.3.4.1 *In vitro* toksisite çalışmaları 21](#_Toc65774581)

[2.2.3.4.2 *In vivo* toksisite çalışmaları 21](#_Toc65774582)

[2.2.3.5 Karsinojenisite *(Carcinogenicity)* 21](#_Toc65774583)

[2.2.3.6 Üreme veya Gelişimsel Toksikoloji *(Reproductive and Developmental Toxicity)* 21](#_Toc65774584)

[2.2.3.7 Lokal Tolerans *(Local Tolerance)* 21](#_Toc65774585)

[2.2.3.8 Diğer Toksisite Çalışmaları *(Other Toxicity Studies)* 22](#_Toc65774586)

[2.2.3.9 Tartışma ve Sonuç *(Discussion and Conclusions)* 22](#_Toc65774587)

[**2.3**  **ÖNCEKİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR VE İNSANLARDAN EDİNİLEN DENEYİMLERE İLİŞKİN VERİLER (*PREVIOUS CLINICAL TRIAL AND HUMAN EXPERIENCE DATA*)** 23](#_Toc65774588)

[**2.3.1**  **Klinik Farmakoloji (*Clinical Pharmacology*)** 23](#_Toc65774589)

[2.3.1.1 Özet *(Brief Summary)* 23](#_Toc65774590)

[2.3.1.2 Primer Etki Mekanizması *(Mechanism of Primary Action)* 23](#_Toc65774591)

[2.3.1.3 Sekonder Farmakolojik Etkiler *(Secondary Pharmacological Effects)* 23](#_Toc65774592)

[2.3.1.4 Farmakodinamik Etkileşimler *(Pharmacodynamic Interactions)* 23](#_Toc65774593)

[**2.3.2**  **Klinik Farmakokinetik (*Clinical Pharmacokinetics*)** 23](#_Toc65774594)

[2.3.2.1 Özet *(Brief Summary)* 23](#_Toc65774595)

[2.3.2.2 Absorpsiyon *(Absorption)* 23](#_Toc65774596)

[2.3.2.3 Dağılım *(Distribution)* 23](#_Toc65774597)

[2.3.2.4 Eliminasyon *(Elimination)* 23](#_Toc65774598)

[2.3.2.5 Aktif Metabolitlerin Farmakokinetiği *(Pharmacokinetics of Active Metabolites)* 23](#_Toc65774599)

[2.3.2.6 Plazma Konsantrasyonu-Etki İlişkisi *(Plasma Concentration-Effect Relationship)* 23](#_Toc65774600)

[2.3.2.7 Doz ve Zaman Bağımlılıkları *(Dose and Time-Dependencies)* 23](#_Toc65774601)

[2.3.2.8 Özel Hasta Popülasyonları *(Special Patient Populations)* 23](#_Toc65774602)

[2.3.2.9 Etkileşimler *(Interactions)* 24](#_Toc65774603)

[**2.3.3**  **Klinik Deneyim (*Human Experience*)** 24](#_Toc65774604)

[2.3.3.1 Özet *(Brief Summary)* 24](#_Toc65774605)

[2.3.3.2 Güvenlilik ve Etkililik Genel Değerlendirme *(Overview of Safety and Efficacy)* 24](#_Toc65774606)

[2.3.3.3 Sağlıklı İnsanlar Üzerindeki Çalışmaları *(Healthy Subject Studies)* 24](#_Toc65774607)

[2.3.3.4 Hastalar Üzerindeki Çalışmalar *(Patient Studies)* 24](#_Toc65774608)

[2.3.3.5 Önceki Klinik Deneyim *(Previous Human Experience)* 24](#_Toc65774609)

[**2.4**  **RİSK/YARAR DEĞERLENDİRMESİ (*BENEFITS AND RISKS ASSESSMENT*)** 25](#_Toc65774610)

[**3**  **EKLER (*ANNEXES*)** 26](#_Toc65774611)

# **Şekiller Listesi**

*Başlık ve sayfa numaralarıyla birlikte şekillerin listesi verilmelidir.*

# **Tablolar Listesi**

*Başlık ve sayfa numaralarıyla birlikte tabloların listesi verilmelidir.*

# **Kısaltmalar Listesi**

|  |  |
| --- | --- |
| **Kısaltma** | **Açıklama** |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |

# **GİRİŞ**

*Bu bölümde, ürünün özelliklerine, farmasötik ve klinik gelişimine dair kısa bir giriş yapılmalıdır.*

*Örneğin;*

*YYY tarafından geliştirilen XXX ürünü SARS-CoV-2’ye karşı inaktif bir aşı adayıdır. XXX ürünü GMP koşullarında ZZZ tesisinde üretilmektedir. XXX ürünü ile ilgili olarak özetle aşağıdaki pre-klinik çalışmalar yürütülmüştür:*

* *Güvenlilik Çalışmaları*

1. *Tek doz toksisite çalışmaları (transgenik farelerde)*
2. *Tekrarlayan doz toksisite çalışmaları (transgenik farelerde)*
3. *Tekrarlayan doz toksisite çalışmaları (ferretlerde)*
4. *Üreme ve gelişimsel toksisite çalışmaları (sıçanlarda)*

* *İmmunojenisite çalışmaları (Balb/C farelerde)*
* *Virüs challenge çalışmaları ve çapraz nötralizasyon çalışmaları (makak maymunlarında)*

*Çalışmaların sonuçları, aşı adayının transgenik farelerde ve insan dışı primatlarda, SARS-CoV-2'ye özgü nötralize edici antikorları indüklediğini göstermektedir. Toksisite çalışmalarında ise ürünün güvenliliği hakkında destekleyici bilgi edinilmiş olup ürün iyi tolere edilmektedir. Pre-klinik çalışma sonuçları aşı adayının güvenli ve etkili olduğu sonucunu desteklemektedir.*

*XXX ürünü ile ilgili olarak daha önce insanlarda üzerinde klinik araştırma yürütülmemiştir. Ürünün güvenliliği ve etkililiği klinik araştırmalar ile test edilecektir.*

# **2.1 KALİTE** (*QUALITY*)

# **2.1.S ETKİN MADDE** (*DRUG SUBSTANCE*)[[1]](#footnote-1)

*Birden fazla etkin madde bulunması durumunda “2.1.S” bölümü her bir etkin madde için ayrı ayrı olacak şekilde hazırlanmalıdır.*

# **2.1.S.1 Genel Bilgiler** *(General Information)*

# **2.1.S.1.1 İsimlendirme** *(Nomenclature)*

*Etkin maddenin isimlendirmesi hakkında bilgi verilmelidir.* Örneğin;

|  |  |
| --- | --- |
| INN numarası |  |
| Farmakopedeki ismi |  |
| Kimyasal ismi |  |
| ATC sınıfı |  |
| Üretici veya laboratuvar kodu |  |
| Diğer tescilsiz isimler  *Örneğin, Birleşik Devletlerde Benimsenen İsmi (USAN), Japonca Kabul Edilen İsmi (JAN); İngiltere’de Onaylanan İsmi (BAN)* |  |
| CAS kayıt numarası |  |

# **2.1.S.1.2 Yapı** *(Structure)*

*Etkin maddenin yapısal formülü hakkında bilgi verilmelidir.*

# **2.1.S.1.3 Genel Özellikler** *(General Properties)*

*Etkin maddenin genel özellikleri hakkında bilgi verilmelidir. Biyolojik ürünler için biyolojik aktivite dahil olmak üzere etkin maddenin fizikokimyasal ve diğer ilgili özelliklerinin bir listesi sağlanmalıdır. Ürünün etki mekanizması hakkında bilgi verilmelidir. Örneğin aşağıdaki gibi bir tablo ile etkin maddenin özellikleri açıklanabilir:*

|  |  |
| --- | --- |
| Görünüm |  |
| pH |  |
| Teorik ağırlık |  |
| Etki mekanizması |  |

# **2.1.S.2 Üretim** *(Manufacture)*

# **2.1.S.2.1 Üreticiler** *(Manufacturers)*

*Etkin maddenin üretim sürecinde yer alan tüm tesislerin bilgileri verilir. Örneğin aşağıdaki gibi bir tablo ile üretici bilgileri verilebilir:*

|  |  |
| --- | --- |
| Tesisin adı |  |
| Adresi |  |
| Telefonu |  |
| Mesul müdürü |  |
| Üretimdeki sorumluluğu | Üretim, kalite kontrol testleri, seri serbest bırakma |
| GMP Belgesi | Ek-xxx’de yer almaktadır. |

# **2.1.S.2.2 Üretim Sürecinin ve Süreç Kontrollerinin Tanımı** *(Description of Manufacturing Process and Process Controls)*

*Üretim sürecini ve süreç kontrollerini tanımlamaya yetecek bilgi verilmelidir. Bu kapsamda sentez işlemi ve sentez basamakları açıklanmalıdır. Ayrıca, sentez basamaklarındaki her aşama için başlangıç ​​materyalleri, ara maddeler, çözücüler, katalizörler, kullanılan kritik reaktifler, süreç basamağındaki üretim koşulları ve süreç kontrolleri belirtilerek sentez aşamaları akış şeması şeklinde verilmelidir. Böylece süreçte safsızlıkların nasıl ortaya çıktığı ve önerilen kontrol stratejilerinin uygunluğu anlaşılabilir.*

# **2.1.S.2.3 Materyallerin Kontrolü** *(Control of Materials)*

*Etkin maddenin üretiminde kullanılan materyaller (Örneğin; hammaddeler, başlangıç maddeleri, çözeltiler, belirteçler, katalistler) her bir materyalin süreçte nerede kullanılacağını belirtecek şekilde sıralanmalıdır. Bu maddelerin kalitesi ve kontrolüyle ilgili bilgi verilmelidir. Gerekliyse, materyallerin (biyolojik kaynaklı maddeler, örneğin, media bileşenleri, monoklonal antikorlar, enzimler dahil) amaçlanan kullanımına uygun standartları karşıladığını gösteren bilgiler (beklenmedik ajanların temizlenmesi veya kontrolü dahil) verilmelidir. Biyolojik kaynaklı maddeler için kaynağı, üretimi ve karakterizasyonuyla ilgili bilgi verilebilir. Örneğin aşağıdaki gibi bir tablo ile kullanılan materyaller sıralanabilir:*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Materyal** | **Fonksiyonu** | **Tedarikçi** | **Spesifikasyonlar** |
| PBS |  | XXX | In-house |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |

*Örneğin aşağıdaki gibi bir tablo ile kullanılan materyallerin kontrolleri hakkında bilgi verilebilir:*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Test** | **Analiz Metodu** | **Spesifikasyon** |
| Görünüş |  |  |
| pH |  |  |
| Osmolalite |  |  |
|  |  |  |

# **2.1.S.2.4 Kritik Adımlar ve Ara Maddelerin Kontrolleri** *(Controls of Critical Steps and Intermediates)*

*Sürecin kontrol edilmesini sağlamak için üretim sürecinin Bölüm* [*S.2.2*](#_2.1.S.2.2_Üretim_Sürecinin)*’de belirtilen kritik adımlarında yapılan testler ve kabul kriterleri verilmelidir. Süreç sırasında izole edilen ara maddelerin kalitesi ve kontrolüne ilişkin bilgiler verilmelidir.*

*Geliştirmenin erken aşamalarında (Faz I / II) elde sınırlı verilerin olabileceği kabul edilmektedir.*

# **2.1.S.2.5 Proses Validasyonu ve/veya Değerlendirmesi** *(Process Validation and/or Evaluation)*

*Geliştirmenin erken aşamalarında (Faz I / II) elde sınırlı verilerin olabileceği kabul edilmektedir. Eldeki proses validasyonu ve/veya değerlendirme çalışmaları hakkında bilgi verilmelidir. Steril ürünler için daha kapsamlı bilgi verilmelidir.*

# **2.1.S.2.6 Üretim Sürecinin Gelişimi** *(Manufacturing Process Development)*

*Üretim sürecinin nasıl geliştirildiği ve üretim sürecinde geliştirme aşamalarında yapılan ve kaliteyi etkileyebilecek önemli değişiklikler açıklanmalıdır (Örneğin; sentez yolunun değiştirilmesi).*

# **2.1.S.3 Karakterizasyon** *(Characterization)*

# **2.1.S.3.1 Yapının ve Diğer Özelliklerin Açıklanması** *(Elucidation of Structure and Other Characteristics)*

*Etkin maddenin yapısı ve diğer özelliklerinin karakterize edilmesi için kullanılan teknikler ve elde edilen veriler hakkında bilgi verilmelidir.*

# **2.1.S.3.2 Safsızlıklar** *(Impurities)*

*Süreç ve ürün yönünden safsızlıklar hakkında bilgi verilmelidir. (Bakteriyel endotoksin, Biyolojik yük (bioburden), Konakçı hücre proteinleri, Konakçı hücre DNA’sı gibi) (Prekürsörler, degrade olmuş ürünler, agregatlar gibi)*

# **2.1.S.4 Etkin Maddelerin Kontrolü** *(Control of Drug Substance)*

# **2.1.S.4.1 Spesifikasyonlar** *(Specifications)*

*Etkin maddenin spesifikasyonları, kullanılan yöntemler (uygulanabildiği yerlerde, uluslararası kalite standartlarına referans verilerek) ve kabul kriterleri açıklanmalıdır. Tercihen tablo haline getirilmiş şekilde verilmelidir.*

*Örneğin aşağıdaki gibi bir tablo ile etkin maddenin spesifikasyonları hakkında bilgi verilebilir:*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Test** | **Analiz Metodu** | **Kabul Kriteri** | **Referans** |
| pH | pH metre ile ölçüm | 7,0 ± 1,0 | Ph. Eur. XXX |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |

# **2.1.S.4.2 Analitik Prosedürler** *(Analytical Procedures)*

*Etkin madde spesifikasyonunda yer alan tüm testler için kullanılan analitik yöntemler (kabul sınırları olmadan rapor edilen testler dahil) kısaca açıklanmalıdır.*

*Türk Farmakopesi, Avrupa Farmakopesi (Ph. Eur.), herhangi bir AB Üye Devletinin farmakopesi, Birleşik Devletler Farmakopesi (USP) veya Japon Farmakopesine (JP) uygun yöntemler için, ilgili monograf referans gösterilmelidir.*

*Örneğin aşağıdaki şekilde yapılan analizler açıklanır:*

***pH***

*pH değeri Avrupa Farmakopesine (Ph. Eur. XXX) göre belirlenir. pH, otomatik düzeltme fonksiyonuna sahip pH metre ile ölçülür.*

# **2.1.S.4.3 Analitik Prosedürlerin Validasyonu** *(Validation of Analytical Procedures)*

*Etkin madde testlerinde kullanılan analitik prosedürlere ilişkin deneysel veriler dahil analitik validasyon bilgileri verilmelidir.*

# **2.1.S.4.4 Seri Analizleri** *(Batch Analyses)*

*Bu bölümün odak noktası, klinik araştırmada kullanılacak serilerin kalitesini (belirlenmiş ön spesifikasyona uygunluk) göstermektir. Yalnızca sınırlı sayıda etkin madde serisinin üretildiği erken aşamalı klinik araştırmalar için, ilgili klinik ve klinik olmayan serilerin test sonuçları verilmelidir. Daha uzun üretim geçmişine sahip etkin maddeler için uygun şekilde gerekçelendirilirse, yalnızca birkaç temsili seri için sonuçların sunulması kabul edilebilir.*

*Seri numarası, seri boyutu, üretim yeri, üretim tarihi, kontrol yöntemleri, kabul kriterleri ve test sonuçları serilerin kullanım amacıyla birlikte listelenmelidir. Her seri için kullanılan üretim süreci ve bu süreçlerdeki herhangi bir farklılık tanımlanmalıdır.*

*Sunulan seri analizi verilerinin klinik araştırmada kullanılacak serilerden olup olmadığı veya AÜD’nin sunulması sırasında henüz üretilmemiş ek serilerin kullanılıp kullanılmayacağı dair açıklama yapılmalıdır.*

# **2.1.S.4.5 Spesifikasyonların Geçerliliği** *(Justification of Specifications)*

*Etkin maddenin spesifikasyonlarının geçerliliğini gösteren testlerin ve kabul kriterlerinin seçimine ilişkin gerekçe açıklanmalıdır.*

*Örneğin aşağıdaki bir tablo gibi gerekçelendirme sunulabilir:*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Parametre** | **Kabul Kriteri** | **Gerekçe** |
| pH | 7,0 ± 1,0 | 6.0 ile 8.0 arasındaki pH, ürünün stabilitesi ve fizikokimyasal özelliklerinin korunabilmesi için optimum aralıktır. Bu değer, Avrupa Farmakopesine (Ph. Eur. XXX) uygundur. |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

# **2.1.S.5 Referans Standartlar veya Materyaller** *(Reference Standards or Materials)*

*Etkin maddenin test edilmesinde kullanılan referans standartları veya referans maddeleri verilmelidir.*

*Örneğin aşağıdaki gibi bilgi sunulabilir:*

*Antijen içerik testi için referans olarak kullanılan standart antijen XXX tesisinde üretilmiş ve standartlaştırılmıştır. Bu standart antijenin temel bilgileri aşağıdaki tabloda sunulmuştur.*

# **2.1.S.6 Kap Kapak Sistemi** *(Container Closure System)*

*Etkin madde için kullanılan ambalaj malzemeleri ve özellikleri açıklanmalıdır.*

# **2.1.S.7 Stabilite** *(Stability)*

*Yürütülen çalışmaların türleri, kullanılan protokoller ve çalışmaların sonuçları açıklanmalıdır. Bu bölümde üç ana başlık halinde stabilite sonuçları verilir:*

*Gerçek sıcaklık ve saklama koşullarında uzun dönemli stabilite, hızlandırılmış stabilite ve gerekli durumlarda stres stabilite testleri yapılır.*

* 1. *Özet ve test protokolleri*
  2. *Stabilite dataları*
  3. *Raf ömrünün belirlenmesi*

# **2.1.P ARAŞTIRMA ÜRÜNÜ** (*Investigational Medicinal Product Under Test*)

# **2.1.P.1 Araştırma Ürününün Kompozisyonu ve Tanımı** *(Description and Composition of the IMP)*

*Araştırma ürününün kalitatif ve kantitatif bileşimi hakkında bilgi verilmelidir. Bu bilgide en azından aşağıdakiler açıklanmalıdır:*

* *Dozaj formunun tanımı*
* *Ürünün bileşimi (dozaj formunun tüm bileşenlerinin listesi, birim bazında miktarları (varsa aşırılıklarla birlikte), bileşimlerin işlevleri ve kalite standartlarına referanslar (örn. farmakope monografları veya üreticinin spesifikasyonları)*
* *Bileşimde bulunan çözücülerin tarifi*
* *Dozaj formu ve varsa eşlik eden sulandırıcıların ve cihazların kap kapak tipi*

# **2.1.P.2 Farmasötik Gelişim** *(Pharmaceutical Development)*

*Araştırma ürününün gelişimi kısaca açıklanmalıdır. Herhangi bir yeni farmasötik form veya yardımcı madde kullanılması durumunda bu durum gerekçelendirilmelidir.*

*Geliştirmenin erken aşamalarında elde sınırlı verilerin olabileceği kabul edilmektedir.*

# **2.1.P.2.1 Araştırma Ürününün Bileşenleri** *(Components of the IMP)*

*Etkin madde ve yardımcı maddeler hakkında detaylı bilgi bu bölümde açıklanır.*

# **2.1.P.2.2 Araştırma Ürünü** *(IMP)*

*Formülasyonun geliştirilmesi ile ilgili detaylı bilgi bu bölümde açıklanır.*

# **2.1.P.2.3 Üretim Prosesinin Gelişimi** *(Manufacturing Process Development)*

*Üretim prosesinin gelişimi hakkında detaylı bilgi bu bölümde açıklanır. Ayrıca, daha önceki klinik araştırmalarda kullanılan ürün serilerinin üretim sürecinde değişiklik yapıldı ise bu değişiklikler açıklanmalıdır.*

*Gelişim içerisinde formülasyondaki herhangi bir değişiklik, ürünün kalitesi, güvenliği, klinik özellikleri, dozajı ve stabilitesi üzerindeki etkileri açısından belgelenmeli ve gerekçelendirilmelidir.*

# **2.1.P.2.4 Kap Kapak Sistemi** *(Container Closure System)*

*Ürünün saklanmasında, nakledilmesinde (sevkiyat) ve kullanılmasında faydalanılan kap kapak sisteminin uygunluğu açıklanmalıdır.*

*Ürünle temas eden kap-kapak sistemi bileşimine ait detaylı bilgi sunulmalı, ürün ve kap-kapak sistemi ile geçimlilik, sızdırmazlık testi sonuçları sunularak kullanılan kap-kapak sistemine ait “extractable testi” sonuçları verilerek “leachable çalışmaları” planlanmalıdır.*

# **2.1.P.2.5 Mikrobiyolojik Özellikler** *(Microbiological Attributes)*

*Geçerli ise, dozaj formunun mikrobiyolojik özellikleri açıklanmalıdır.*

# **2.1.P.2.6 Geçimlilik** *(Compatibility)*

*Geçerli ise, ürünün beraberinde verilen sulandırıcı(lar) veya dozaj cihazlarıyla geçimliliği açıklanmalıdır.*

# **2.1.P.3 Üretim** *(Manufacture)*

# **2.1.P.3.1 Üreticiler** *(Manufacturers)*

*Üretim sürecinde yer alan tüm tesislerin bilgileri verilir. Örneğin aşağıdaki gibi bir tablo ile üretici bilgileri verilebilir:*

|  |  |
| --- | --- |
| Tesisin adı |  |
| Adresi |  |
| Telefonu |  |
| Mesul müdürü |  |
| Üretimdeki sorumluluğu | Üretim, kalite kontrol testleri, seri serbest bırakma |
| GMP Belgesi | Ek-xxx’de yer almaktadır. |

# **2.1.P.3.2 Seri Formülü** *(Batch Formula)*

*Klinik araştırma için kullanılacak serilerin seri formülü sunulmalıdır. Bilgi, tüm bileşenlerin listesini içermelidir.*

# **2.1.P.3.3 Üretim Sürecinin ve Süreç Kontrollerinin Tanımı** *(Description of Manufacturing Process and Process Controls)*

*Her üretim basamağı için kullanılan bileşenleri ve ilgili süreç içi kontrolleri gösteren ardışık basamaklar akış şeması şeklinde sunulmalıdır. Ek olarak, üretim süreci kısaca özetlenmelidir.*

# **2.1.P.3.4 Kritik Adımlar ve Ara Maddelerin Kontrolleri** *(Controls of Critical Steps and Intermediates)*

*Üretim sürecindeki kritik adımların kontrolü için yapılan testler ve kabul kriterleri sunulmalıdır. Süreç sırasında izole edilen ara maddelerin kalitesi ve kontrolüne ilişkin bilgiler verilmelidir.*

*Geliştirmenin erken aşamalarında (Faz I / II) elde sınırlı verilerin olabileceği kabul edilmektedir.*

# **2.1.P.3.5 Proses Validasyonu ve/veya Değerlendirmesi** *(Process Validation and/or Evaluation)*

*Geliştirmenin erken aşamalarında (Faz I / II) elde sınırlı verilerin olabileceği kabul edilmektedir. Eldeki proses validasyonu ve/veya değerlendirme çalışmaları hakkında bilgi verilmelidir. Steril ürünler için daha kapsamlı bilgi verilmelidir.*

# **2.1.P.4 Yardımcı Maddelerin Kontrolü** *(Control of Excipients)*

# **2.1.P.4.1 Spesifikasyonlar** *(Specifications)*

*Yardımcı maddelerin spesifikasyonları verilmelidir. Uygun durumlarda, Türk Farmakopesi, Avrupa Farmakopesi (Ph. Eur.), herhangi bir AB Üye Devletinin farmakopesi, Birleşik Devletler Farmakopesi (USP) veya Japon Farmakopesi (JP) referans gösterilmelidir. Referans gösterilemeyen durumlarda, şirket-içi (in-house) spesifikasyon açıklanmalıdır.*

# **2.1.P.4.2 Analitik Prosedürler** *(Analytical Procedures)*

*Bölüm* [*P.4.1*](#_2.1.P.4.1_Spesifikasyonlar_(Specifi)*’de herhangi bir farmakopeye atıf yapılmadığı durumlarda kullanılan analitik yöntemler açıklanmalıdır.*

# **2.1.P.4.3 Analitik Prosedürlerin Validasyonu** *(Validation of Analytical Procedures)*

*Geliştirmenin erken aşamalarında (Faz I / II) elde sınırlı verilerin olabileceği kabul edilmektedir, eldeki validasyon bilgileri verilmelidir.*

# **2.1.P.4.4 Spesifikasyonların Geçerliliği** *(Justification of Specifications)*

*Bölüm* [*P.4.1*](#_2.1.P.4.1_Spesifikasyonlar_(Specifi)*’de herhangi bir farmakopeye atıf yapılmayan yardımcı maddeler için şirket içi (in-house) spesifikasyonların geçerliliğini gösteren testlerin ve kabul kriterlerinin seçimine ilişkin gerekçe açıklanmalıdır.*

# **2.1.P.4.5 İnsan veya Hayvan Kaynaklı Yardımcı Maddeler** *(Excipients of Human or Animal Origin)*

*İnsan veya hayvan kaynaklı yardımcı maddeler kullanılıyorsa beklenmedik ajanlarla ilgili bilgi verilmeli ve analiz sertifikaları sunulmalıdır. (örneğin, kaynaklar, spesifikasyonlar; yapılan testlerin tanımlanması; viral güvenlik verileri). (Ayrıntı bilgi* [*A.2*](#_2.1.A.2_Beklenmedik_Ajanların)*’de sunulmalıdır).*

# **2.1.P.4.6 Yeni Yardımcı Maddeler** *(Novel Excipients)*

*Bir üründe ilk kez kullanılan veya yeni bir şekilde kullanılan yardımcı maddeler için ürün güvenliği yönünden yardımcı maddenin üretim süreci, karakterizasyonu ve kontrolü ile ilgili olarak bilgi verilmelidir. (Ayrıntı bilgi* [*A.3*](#_2.1.A.3_Yeni_Yardımcı)*’de sunulmalıdır).*

# **2.1.P.5 Araştırma Ürününün Kontrolü** *(Control of IMP)*

# **2.1.P.5.1 Spesifikasyonlar** *(Specifications)*

*Araştırma ürününün serbest bırakma ve raf ömrü spesifikasyonları, kullanılan yöntemler (uygulanabildiği yerlerde, uluslararası kalite standartlarına referans verilerek) ve kabul kriterleri açıklanmalıdır. Tercihen tablo haline getirilmiş şekilde verilmelidir.*

# **2.1.P.5.2 Analitik Prosedürler** *(Analytical Procedures)*

*Araştırma ürünün spesifikasyonunda yer alan tüm testler için kullanılan analitik yöntemler (kabul sınırları olmadan rapor edilen testler dahil) kısaca açıklanmalıdır.*

*Türk Farmakopesi, Avrupa Farmakopesi (Ph. Eur.), herhangi bir AB Üye Devletinin farmakopesi, Birleşik Devletler Farmakopesi (USP) veya Japon Farmakopesine (JP) uygun yöntemler için, ilgili monograf referans gösterilmelidir.*

# **2.1.P.5.3 Analitik Prosedürlerin Validasyonu** *(Validation of Analytical Procedures)*

*Araştırma ürünü testlerinde kullanılan analitik prosedürlere ilişkin deneysel veriler dahil analitik validasyon bilgileri verilmelidir.*

# **2.1.P.5.4 Seri Analizleri** *(Batch Analyses)*

*Bu bölümün odak noktası, klinik araştırmada kullanılacak serilerin kalitesini (belirlenmiş ön spesifikasyona uygunluk) göstermektir. Yalnızca sınırlı sayıda serinin üretildiği erken aşamalı klinik araştırmalar için, ilgili klinik ve klinik olmayan serilerin test sonuçları verilmelidir. Daha uzun üretim geçmişine sahip ürünler için uygun şekilde gerekçelendirilirse, yalnızca birkaç temsili seri için sonuçların sunulması kabul edilebilir.*

*Seri numarası, seri boyutu, üretim yeri, üretim tarihi, kontrol yöntemleri, kabul kriterleri ve test sonuçları serilerin kullanım amacıyla birlikte listelenmelidir. Her seri için kullanılan üretim süreci ve bu süreçlerdeki herhangi bir farklılık tanımlanmalıdır.*

*Sunulan seri analizi verilerinin klinik araştırmada kullanılacak serilerden olup olmadığı veya AÜD’nin sunulması sırasında henüz üretilmemiş ek serilerin kullanılıp kullanılmayacağına dair açıklama yapılmalıdır.*

# **2.1.P.5.5 Safsızlıkların Karakterizasyonu** *(Characterization of Impurities)*

*Araştırma ürününde gözlemlenen ve Bölüm* [*S.3.2*](#_2.1.S.3.2_Safsızlıklar_(Impurities))*’de tanımlanmayan safsızlıklar hakkında bilgi verilmelidir.*

# **2.1.P.5.6 Spesifikasyonların Geçerliliği** *(Justification of Specifications)*

*Araştırma ürünü spesifikasyonlarının geçerliliğini gösteren testlerin ve kabul kriterlerinin seçimine ilişkin gerekçe açıklanmalıdır.*

# **2.1.P.6 Referans Standartlar veya Materyaller** *(Reference Standards or Materials)*

*Araştırma ürününün test edilmesinde kullanılan referans standartları veya referans maddeleri verilmelidir. Geçerli durumlarda* [*S.5*](#_2.1.S.5_Referans_Standartlar) *Bölümü refere edilebilir.*

# **2.1.P.7 Kap Kapak Sistemi** *(Container Closure System)*

*Araştırma ürünü için kullanılan ambalaj malzemeleri ve özellikleri açıklanmalıdır.*

# **2.1.P.8 Stabilite** *(Stability)*

*Stabilite çalışmaları, araştırma ürününün hedeflenen raf ömrü boyunca stabil olacağına dair yeterli güvence sağlamalıdır.*

*Yürütülen çalışmaların türleri, başvurulan protokoller ve çalışmaların sonuçları açıklanmalıdır. Bu bölümde üç ana başlık halinde stabilite sonuçları verilir:*

* 1. *Özet ve test protokolleri*
  2. *Stabilite dataları*
  3. *Raf ömrünün belirlenmesi*

# **2.1.A EK BÖLÜMLER** (*APPENDICES*)

# **2.1.A.1 Tesisler ve Ekipman** *(Facilities and Equipment)*

*Klinik araştırmalar için açıklanması zorunlu olmamakla birlikte bilgi verilmesi tercih edilmelidir.*

# **2.1.A.2 Beklenmedik Ajanların Güvenlilik Değerlendirmesi** *(Adventitious Agents Safety Evaluation)*

*Hem etkin madde hem de araştırma ürününün üretim sürecinde kullanılan insan veya hayvan kaynaklı tüm malzemeler veya üretim sürecinde etkin madde veya araştırma ürünü ile temas eden bu tür malzemeler açıklanmalıdır. Beklenmedik ajanlar ile potansiyel kontaminasyona ilişkin riski değerlendiren bilgilere bu bölümde yer verilmelidir.*

* *TSE ajanları (TSE ajanlarının önlenmesi ve kontrolü hakkında ayrıntılı bilgi sağlanmalıdır.)*
* *Viral güvenlik (Potansiyel viral ajanların önlenmesi ve kontrolü hakkında ayrıntılı bilgi sağlanmalıdır.)*
* *Diğer beklenmeyen ajanlar (Bakteriler, mikoplazma ve mantarlar gibi diğer beklenmeyen ajanların önlenmesi ve kontrolü hakkında ayrıntılı bilgi sağlanmalıdır.)*

# **2.1.A.3 Yeni Yardımcı Maddeler** *(Novel Excipients)*

*Bir üründe ilk kez kullanılan veya yeni bir şekilde kullanılan yardımcı maddeler için gerekli bilgiler verilmelidir.*

# **2.1.A.4 Sulandırma ve Seyreltme için Çözücüler** *(Solvents for Reconstitution and Diluents)*

*Üründe sulandırma ve seyreltme için kullanılan çözücülere yönelik gerekli bilgiler verilmelidir.*

# **2.2 KLİNİK OLMAYAN FARMAKOLOJİ, FARMAKOKİNETİK VE TOKSİKOLOJİ** (*NON-CLINICAL PHARMACOLOGY, PHARMACOKINETICS AND TOXICOLOGY*)

*Bu bölümde, araştırma ürününe ait klinik olmayan farmakoloji, farmakokinetik ve toksikoloji çalışmalarının sonuçları verilmelidir. İlgili veriler mevcut değilse bunun gerekçesi belirtilmelidir.*

*Verilerin (amaç, çalışma tasarımı, tartışma ve sonuçlar, iyi laboratuvar uygulamaları (İLU-GLP) beyanı, kullanılan araştırma ürünü serisi gibi) tablo şeklinde verilmesi tercih edilmelidir. Başlıca önemli noktaların vurgulandığı kısa bilgiler bu tabloya eşlik etmelidir. Yürütülen çalışmaların özetleri, çalışmaların uygunluğu ve kabul edilebilir bir protokole göre yürütüldüğüne dair değerlendirme yapılmasını sağlamalıdır.*

*AÜD’de, yürütülen çalışmalara ilişkin varsa yayınlar ve bu bölümde atıfta bulunulan literatürlerin referansları listelenmelidir.*

*Gerekli durumlarda çalışmalara ilişkin kapsamlı verilerin, çalışma raporlarının ve referansların kopyaları dosyaya eklenir.*

*Çalışmalar geçerli bilimsel standartlara ve gerektiği durumlarda İLU (GLP) gereksinimlerine göre yürütülmelidir. Bu ilkelerden sapmalar gerekçelendirilmelidir. Bütün çalışmalar için iyi laboratuvar uygulamalarında yürütülüp yürütülmediğine dair beyan sunulmalıdır ve gerekli çalışmalar için İLU-GLP sertifikası dosyaya eklenmelidir.*

*Bu bölümde, araştırma broşürüne çapraz referansta bulunulabilir. Bu durumda verilen bilgiler kısaltılabilir veya tamamen araştırma broşürü refere edilebilir.*

# **2.2.1 Farmakodinamik** *(Pharmacodynamics)*

# **2.2.1.1 Özet** *(Brief Summary)*

# **2.2.1.2 Primer Farmakodinamik** *(Primary Pharmacodynamics)*

# **2.2.1.3 Sekonder Farmakodinamik** *(Secondary Pharmacodynamics)*

# **2.2.1.4 Güvenlilik Farmakolojisi** *(Safety Pharmacology)*

# **2.2.1.5 Farmakodinamik İlaç Etkileşimleri** *(Pharmacodynamic Interactions)*

# **2.2.1.6 Tartışma ve Sonuç** *(Discussion and Conclusions)*

# **2.2.2 Farmakokinetik** *(Pharmacokinetics)*

# **2.2.2.1 Özet** *(Brief Summary)*

# **2.2.2.2 Analitik Yöntemler** *(Methods of Analysis)*

# **2.2.2.3 Absorpsiyon** *(Absorption)*

# **2.2.2.4 Dağılım** *(Distribution)*

# **2.2.2.5 Metabolizma** *(Metabolism)*

# **2.2.2.6 Atılım** *(Excretion)*

# **2.2.2.7 Farmakokinetik İlaç Etkileşimleri** *(Pharmacokinetic Drug Interactions)*

# **2.2.2.8 Diğer Farmakokinetik Çalışmalar** *(Other Pharmacokinetic Studies)*

# **2.2.2.9 Tartışma ve Sonuç (*Toksikokinetik değerlendirme dâhil*)** *(Discussion and Conclusions Including Evaluation of Toxicokinetics)*

# **2.2.3 Toksikoloji** *(Toxicology)*

# **2.2.3.1 Özet** *(Brief Summary)*

# **2.2.3.2 Tek Doz Toksisitesi** *(Single Dose Toxicity)*

# **2.2.3.3 Tekrarlı Doz Toksisitesi** *(Repeat-Dose Toxicity)*

# **2.2.3.4 Genotoksisite** *(Genotoxicity)*

# **2.2.3.4.1 *In vitro* toksisite çalışmaları**

# **2.2.3.4.2 *In vivo* toksisite çalışmaları**

# **2.2.3.5 Karsinojenisite** *(Carcinogenicity)*

# **2.2.3.6 Üreme veya Gelişimsel Toksikoloji** *(Reproductive and Developmental Toxicity)*

# **2.2.3.7 Lokal Tolerans** *(Local Tolerance)*

# **2.2.3.8 Diğer Toksisite Çalışmaları** *(Other Toxicity Studies)*

# **2.2.3.9 Tartışma ve Sonuç** *(Discussion and Conclusions)*

# **2.3 ÖNCEKİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR VE İNSANLARDAN EDİNİLEN DENEYİMLERE İLİŞKİN VERİLER** (*PREVIOUS CLINICAL TRIAL AND HUMAN EXPERIENCE DATA*)

*Bu bölümde, araştırma ürünü ile ilgili geçmişte yapılmış klinik araştırmalar ve insanlar üzerinde yapılan çalışmalar sonucu elde edilen mevcut bütün bilgiler sunulmalıdır. Bütün araştırmalar iyi klinik uygulamaları (İKU) ilkelerine uygun olarak yürütülmeli ve araştırmaların İKU kurallarına uygun olarak yürütüldüğüne dair bir beyan AÜD’de yer almalıdır. Bu mümkün değilse, bir açıklama veya gerekçe sunulmalıdır.*

*Bu bölümde, araştırma broşürüne çapraz referansta bulunulabilir. Bu durumda verilen bilgiler kısaltılabilir veya tamamen araştırma broşürü refere edilebilir.*

# **2.3.1 Klinik Farmakoloji** *(Clinical Parmacology)*

# **2.3.1.1 Özet** *(Brief Summary)*

# **2.3.1.2 Primer Etki Mekanizması** *(Mechanism of Primary Action)*

# **2.3.1.3 Sekonder Farmakolojik Etkiler** *(Secondary Pharmacological Effects)*

# **2.3.1.4 Farmakodinamik Etkileşimler** *(Pharmacodynamic Interactions)*

# **2.3.2 Klinik Farmakokinetik** *(Clinical Pharmacokinetics)*

# **2.3.2.1 Özet** *(Brief Summary)*

# **2.3.2.2 Absorpsiyon** *(Absorption)*

# **2.3.2.3 Dağılım** *(Distribution)*

# **2.3.2.4 Eliminasyon** *(Elimination)*

# **2.3.2.5 Aktif Metabolitlerin Farmakokinetiği** *(Pharmacokinetics of Active Metabolites)*

# **2.3.2.6 Plazma Konsantrasyonu-Etki İlişkisi** *(Plasma Concentration-Effect Relationship)*

# **2.3.2.7 Doz ve Zaman Bağımlılıkları** *(Dose and Time-Dependencies)*

# **2.3.2.8 Özel Hasta Popülasyonları** *(Special Patient Populations)*

# **2.3.2.9 Etkileşimler** *(Interactions)*

# **2.3.3 Klinik Deneyim** *(Human Experience)*

# **2.3.3.1 Özet** *(Brief Summary)*

# **2.3.3.2 Güvenlilik ve Etkililik Genel Değerlendirme** *(Overview of Safety and Efficacy)*

# **2.3.3.3 Sağlıklı İnsanlar Üzerindeki Çalışmaları** *(Healthy Subject Studies)*

# **2.3.3.4 Hastalar Üzerindeki Çalışmalar** *(Patient Studies)*

# **2.3.3.5 Önceki Klinik Deneyim** *(Previous Human Experience)*

# **2.4 RİSK/YARAR DEĞERLENDİRMESİ** *(BENEFITS AND RISKS ASSESSMENT)*

*Bu bölümde, klinik olmayan verileri ve klinik verileri, yapılacak araştırmaların potansiyel risk ve faydaları açısından analiz eden entegre bir özet sunulmalıdır. İlgili farmakolojik, toksikolojik ve farmakokinetik çalışmaların sonuçları, insanlardaki potansiyel riskleri işaret etmek üzere ekstrapolasyon temelli olarak kullanılmalıdır. Klinik olmayan ve klinik araştırmalardaki herhangi bir bulgunun klinik önemi ve klinik araştırmalardaki etkisi tartışılmalıdır.*

# **3 EKLER (*ANNEX*)**

1. *Etkin maddenin bir etkin madde üreticisinden alınması durumunda bu bölümdeki bilgiler söz konusu tedarikçi tarafından aynı formatta ayrıca sunulabilir.* [↑](#footnote-ref-1)