

1. KAPSAM

Bu kılavuz, klinik araştırmayı yürütmek üzere Etik Kurula yapılacak başvurunun şekli ve içeriği; araştırma ürününün kalitesi ve üretimi ile ilgili dokümantasyon, herhangi bir toksikolojik ve farmakolojik test; araştırma broşürü dahil, araştırma ürünü ile ilgili protokol ve klinik bilgiler; protokolda yapılması önerilen önemli değişiklikler ile ilgili bildirimlerin sunum ve içeriği ile klinik araştırmanın sona erdiğinin bildirilmesi konularında rehberlik sunmak üzere hazırlanmıştır.

2. BAŞVURU VE BİLDİRİMLERİN ŞEKLİ VE İÇERİĞİ

2.1. Klinik Araştırma Onayı İçin Başvuru

- 2.1.1. Başvuru, ilgili mevzuata uygun şekilde destekleyici veya yasal temsilcisi, destekleyicisi yoksa sorumlu araştırmacı veya çok merkezli araştırmalarda koordinatör tarafından yapılır.
- 2.1.2. Klinik araştırmalar bilimsel ve etik yönden onay almak amacıyla ilgili Etik Kurula başvuru yapılır.
- 2.1.3. Klinik araştırmanın türüne göre İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü internet sitesinde (www.ieg.gov.tr) yayımlanan uygun başvuru formu ve başvuru üst yazı örnekleri dikkate alınarak hazırlanan başvuru formu ve üst yazı örnekleri ile ilgili Etik Kurula başvuruda bulunur.
- 2.1.4. Başvuru dosyasında bulunması gereken imzalı belgelerin ıslak imzalı olması gerekmektedir.
- 2.1.5. Destekleyici veya yasal temsilcisi, destekleyicisi yoksa sorumlu araştırmacı veya çok merkezli araştırmalarda koordinatör, araştırma uluslararası ise aynı başvuruyu sundukları diğer sağlık otoritelerinin bir listesini sunmalıdır. Söz konusu araştırma protokolünde ülkemizdeki uygulamadan farklılıklar varsa gerekçeleri ile belirtilmelidir.
- 2.1.6. Başvuru sahibi araştırmanın destekleyicisi değilse, onun adına hareket edecek olan yasal temsilcinin destekleyici tarafından yetkilendirildiğine dair imzalı yazının orijinali başvuru dosyasında yer almalıdır.
- 2.1.7. İlk başvuru dosyası ve araştırmanın devamında başvuru, niteliğine uygun olarak aşağıda belirtilen dosya renklerinde hazırlanmalıdır:
 - 2.1.7.1. Faz I klinik araştırmalar için kırmızı,
 - 2.1.7.2. Faz II klinik araştırmalar için sarı,
 - 2.1.7.3. Faz III klinik araştırmalar için mavi,
 - 2.1.7.4. Faz IV klinik araştırmalar için siyah,
 - 2.1.7.5. Gözlemsel ilaç çalışmaları için beyaz,
 - 2.1.7.6. BY/BE ve biyobenzer ürünler için kıyaslanabilirlik çalışmaları için turuncu,
 - 2.1.7.7. Diğer tür çalışmalar için beyaz,
- 2.1.8. Başvurunun yapılacağı ilgili Etik Kurulun internet sitesinde yayımlanan ve bakanlığın yayımlanmış olduğu ücretleri geçmeyecek şekilde düzenlenen başvuru ücretinin ödendiğine dair dekontun aslı ve bir fotokopisinin başvuru dosyasına eklenmesi gerekmektedir.
- 2.1.9. Uzmanlık tezleri veya akademik amaçlı araştırmalar için başvuru ücreti yatırılmasına gerek yoktur. Ancak, söz konusu araştırmanın uzmanlık tezi veya

- akademik amaçlı olduğuna dair Ana Bilim Dalı Başkanlığı veya Klinik Şefliğince onaylanan belgenin başvuru dosyasına eklenmesi gerekmektedir.
- 2.1.10.** Başvuru sahibinin, ilgili Etik Kurulun internet sitesinde yayımlanan başvuru üst yazı örneklerini kullanılarak başvuru yapması gerekmektedir.
- 2.1.11.** Konu ile ilgili üst yazı örneğinin bulunmaması halinde hazırlanacak olan üst yazıda destekleyicinin protokol numarası (varsa), araştırmacının kurumu ve adı (çok merkezli araştırmalarda koordinatörün) ile araştırmanın açık adı belirtilmelidir.
- 2.1.12.** Başvuru üst yazı metninde, özel araştırma popülasyonları, yeni bir aktif maddenin insanlara ilk kez verilmesi, olağandışı araştırma ürünleri, olağandışı araştırma tasarımları, alt çalışmalar gibi başvuruya ilişkin özel konulara dikkat çekilmeli ve ilgili bilgi ve belgelerin başvuru dosyasında bulunduğu yerler belirtilmelidir.
- 2.1.13.** Başvuruda kullanılacak formun güncel olmasına dikkat edilmelidir.
- 2.1.14.** Araştırmanın destekleyicisi veya yasal temsilcisi, destekleyicisi yoksa sorumlu araştırmacısı veya çok merkezli araştırmalarda koordinatörü uygun başvuru formunu eksiksiz olarak doldurup, imzalayarak, ekleriyle birlikte bir üst yazıyla ilgili Etik Kurula göndermelidir.
- 2.1.15.** Araştırmanın destekleyicisi ve/veya yasal temsilcisi, destekleyicisi yoksa sorumlu araştırmacısı veya çok merkezli araştırmalarda koordinatörü; sunulan bilgilerin yeterli olduğunu ve ekteki belgelerin mevcut bilgileri doğru şekilde yansıttığını, başvurusu yapılan klinik araştırmanın/çalışmanın başlatılmasının kendi görüşlerine göre mantıklı bulunduğunu, araştırmanın başlatılmasını kabul ettiğini ilgili başvuru formunu imzalayarak taahhüt etmiş olur.

2.2. Araştırma Protokolü/Planı

- 2.2.1.** Araştırma protokolü/planı, klinik araştırmanın amacını, tasarımını, uygulanacak istatistiksel yöntemleri ve araştırmaya ait düzenlemeleri detaylı olarak tanımlayan belgedir.
- 2.2.2.** Araştırma protokolünün/planının içeriği ve formatı ilgili mevzuat ve İyi Klinik Uygulamalarına uygun olmalıdır.
- 2.2.3.** Araştırma dosyası ekinde sunulan protokol; protokolün versiyon numarasını, araştırmanın açık adını, destekleyicinin protokole ait belirlediği bütün versiyonların kod numarasını, değişikliklerin dahil edilmesi ile güncelleştirilecek olan versiyonun numarasını ve tarihini veya bu protokole verilen kısa başlık veya verilen ismi kapsamalı; destekleyici ve sorumlu araştırmacı (çok merkezli araştırmalar için koordinatör) tarafından imzalanmalıdır.
- 2.2.4.** Araştırma protokolü/planı, yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formu veremeyen gönüllülerle ilgili durum söz konusu olduğunda konuya ilişkin gerekçeyi de içermelidir.
- 2.2.5.** Araştırma protokolü/planı ve protokol/plan değişikliği İngilizce dışında farklı dillerde hazırlanmışsa tümünün Türkçe tercümesinin de gönderilmesi gerekmektedir. Protokol/plan ve protokol/plan değişikliği İngilizce ise, protokolün/planın orijinali ve protokol/plan ve protokol/plan değişikliğinin özetinin Türkçe tercümesi gönderilmelidir.

2.3. Araştırma Broşürü

- 2.3.1. Araştırma broşüründe verilecek içerik, format ve yöntemler ilgili mevzuata uymalıdır.
- 2.3.2. Araştırma ürünü veya ürünlerine ait klinik ve klinik olmayan verileri içermelidir.
- 2.3.3. Araştırma broşürü, sunulan klinik araştırmanın mantığını ve araştırmada araştırma ürününün güvenli kullanımını destekleyecek bütün mevcut bilgi ve kanıtları dahil ederek hazırlanmalıdır.
- 2.3.4. Araştırma broşürü ve değişikliğinde İngilizce dışında farklı dillerde hazırlanmışsa tümünün Türkçe tercümesinin de gönderilmesi gerekmektedir. Araştırma broşürü ve değişikliği İngilizce ise orijinalinin gönderilmesi yeterlidir.

2.4. Araştırma Ürünü Dosyası

- 2.4.1. Başvurularda araştırma ürünü dosyası sunulma zorunluluğu yoktur. Ancak Etik Kurul gerekli gördüğü durumlarda araştırma ürün dosyasını veya ilgili bölümlerini talep edebilir.
- 2.4.2. Araştırma ürünü dosyası klinik araştırmada kullanılacak referans ürünler ve plasebolar, klinik olmayan çalışmalar ve klinik kullanımı dahil herhangi bir araştırma ürününün kalitesi ile ilgili bilgiyi içerir.
- 2.4.3. Araştırma ürünü dosyası, klinik olmayan ve klinik bilgiler için araştırma broşürüne çapraz referansta bulunabilir. Bu durumda klinik olmayan bilgilerin özetleri ve klinik bilgiler tercihen tablo şeklinde verilmelidir. Bu tablo, değerlendirmeyi yapacak kişilere araştırma ürünün potansiyel toksisitesi ve yapılacak araştırmadaki kullanım güvenliliği ile ilgili karar verebilmek için yeterince bilgi sağlamalıdır.
- 2.4.4. Klinik olmayan ve/veya klinik verilerde, normalde araştırma broşürüne dahil olanların dışında ayrıntılı bir uzman açıklaması veya tartışılması gereken bazı özel durumlar var ise destekleyici, bu klinik olmayan ve/veya klinik bilgileri araştırma ürünü dosyasının bir parçası olarak verebilir.
- 2.4.5. Kapsamlı bir araştırma ürünü dosyası; araştırma ürününün kalitesi, üretimi ve kontrolü ile ilgili belgeleri, klinik olmayan verileri ve klinik verilerin özetlerini içermelidir. Ana başlıklar kılavuzun ekinde listelenmiştir. Ancak her araştırma ürünü için bütün başlıklardaki bilgilerin sunulmasının mümkün olmayacağı da kabul edilmelidir.
- 2.4.6. Dosya, araştırma ürününün doğasına, gelişim aşamasına, araştırma yapılacak popülasyona, hastalığın doğasına, ciddiyetine ve araştırma ürününe ne kadar süredir maruz kalındığı dahil pek çok faktöre bağımlı olacaktır.
- 2.4.7. Verilerin çıkarılması gerekli olduğu zaman bununla ilgili bilimsel gerekçeler sunulmalıdır; buna uygun bir başlık yoksa yeni bir bölüm eklenmelidir.
- 2.4.8. Destekleyici herhangi bir araştırma ürünü ile ilgili kimyasal, farmasötik ve biyolojik veriler hakkındaki özetleri sunmalıdır. Bununla ilgili başlıklar kılavuzun ekinde verilmiştir.
- 2.4.9. Destekleyicinin klinik ilaç araştırmasında kullanılacak araştırma ürünü İyi İmalat Uygulamaları (İİU) ilkelerine ve İİU Kılavuzuna uygun olarak üretilmiş olmalıdır.
- 2.4.10. Destekleyici, klinik ilaç araştırmasında kullanılacak herhangi bir araştırma

ürünü ile ilgili klinik olmayan farmakolojik ve toksikolojik verilerin özetlerini sunmalıdır. Bu veriler mevcut değilse bunun gerekçesini belirtmelidir. Ayrıca, yürütülen araştırmalara ilişkin bir referans listesini ve ilgili literatür referanslarını vermelidir. Talep edilmesi durumunda araştırmalara ilişkin tam kapsamlı verilerin ve referansların kopyalarını da vermelidir. Verilerin tablo şeklinde verilmesi ve başlıca noktaların vurgulandığı kısa bilgilerin bu tabloya eşlik etmesi tercih edilir. Yürütülen araştırmaların özetleri, araştırmanın uygunluğu ve kabul edilebilir bir protokole göre yürütüldüğüne dair değerlendirme yapılmasını sağlamalıdır.

- 2.4.11.** Destekleyici, kılavuzun ekinde yer alan başlıklardaki klinik olmayan bilgileri mümkün olduğunca sunmalıdır. Başlıklar zorunlu olmayıp bu liste ile kısıtlanmamaktadır. Destekleyici, varsa sapma(lar) ve/veya atlama(lar) olması durumu dahil olmak üzere, mevcut verilere ilişkin kritik bir analiz vermelidir ve yürütülen araştırmalar ile ilgili verileri yansıtan bir özet ve yapılacak klinik araştırma bağlamında ürünün güvenliliği ile ilgili bir değerlendirme sunmalıdır.
- 2.4.12.** Bütün araştırmalar halen kabul edilmekte olan en gelişmiş protokollere göre yürütülmelidir. Ayrıca mümkün olduğunca, İyi Laboratuvar Uygulamaları (İLU) gereksinimlerini karşılamalıdır. Destekleyici, bu ilkelerden sapmaları gerekçelendirmeli ve bütün araştırmaların İLU durumu ile ilgili bir beyan sunmalıdır.
- 2.4.13.** Toksikite çalışmalarında kullanılan test malzemesi kalitatif ve kantitatif katıksızlık profillerini temsil etmelidir. Test malzemelerinin hazırlanması kontrole tabi olmalı ve böylece çalışmanın geçerliliğini desteklemelidir.
- 2.4.14.** Destekleyici, araştırma ürünleri ile geçmişte yapılmış klinik araştırmalara ve insanlar üzerinde yapılan çalışmalar sonucu elde edilen mevcut bütün bilgilerin özetlerini sunmalıdır. Bunlara ait başlıklar kılavuzun ekinde verilmiş olmakla birlikte, mümkün olduğunca daha fazla bilgi sunulmalıdır. Başlıklar, zorunlu olmayıp bu listeye kısıtlanmamalıdır.
- 2.4.15.** Bütün araştırmalar İyi Klinik Uygulamaları (İKU) ilkelerine uygun olarak yürütülmeli ve araştırmaların İKU kurallarına uygun olarak yürütüldüğüne dair bir beyan destekleyici tarafından teyit edilmelidir. Bu mümkün değilse destekleyici, bir açıklama veya gerekçe sunmalıdır.
- 2.4.16.** Destekleyici, klinik olmayan verileri ve klinik verileri; yapılacak çalışmanın potansiyel risk ve faydaları açısından kritik olarak analiz eden entegre bir özet sunmalıdır. Metin herhangi bir çalışmayı vaktinden önce sona erdirmeye nedenlerini de içermelidir. Çocuklar ve kısıtlılar ile ilgili araştırmaları değerlendirirken bu konular özellikle göz önünde bulundurulmalıdır. Klinik olmayan farmakoloji ve toksisite testlerinin amacı araştırılacak ürünün başlıca risklerini göstermektir. Destekleyici; ilgili farmakolojik, toksikolojik ve farmakokinetik sonuçları; insanlardaki potansiyel riskleri işaret etmek üzere ekstrapolasyon temeli olarak kullanılmalıdır. Destekleyici bütün mevcut verileri entegre etmeli, araştırma ürününün farmakolojik ve toksikolojik etkilerini analiz etmeli, muhtemel mekanizmalarını göstermelidir. Mümkün olduğunda, tercihen uygulanan doz yerine AUC ve C_{max} verilerine dayanarak, araştırma ürününün güvenlilik marjını tartışmalıdır. Klinik olmayan ve klinik araştırmalardaki herhangi bir bulgunun klinik önemini ve klinik araştırmalardaki etkisini ve güvenilirliğini belirtmelidir.

2.4.17. Araştırma ürünü ülkemizde ruhsatlı/izinli ise ve aynı form, aynı endikasyonlar ve kısa ürün bilgileri (KÜB) veya kullanma talimatı tarafından kapsanan bir dozaj rejimi içeriyorsa; destekleyici, KÜB'ün veya kullanma talimatının Bakanlık tarafından mevcut onaylı versiyonunu sunabilir. Ancak yeni bir endikasyon için, yeni hasta popülasyonunda ve yeni dozaj rejiminde kullanımının güvenli olduğunu desteklemek üzere ek klinik olmayan veriler ve/veya klinik veriler sunmaları gerekmektedir.

3. DEĞİŞİKLİKLERİN BİLDİRİMİ VE İZİN ALMA YÖNTEMİ

- 3.1.** Klinik araştırma başlatıldıktan sonra yürütülmesinde değişiklik yapılmasına izin verilebilmektedir.
- 3.2.** Araştırma ile ilgili yapılacak izin alınması gereken tüm değişiklikler ilgili mevzuatta belirtilmiştir.
- 3.3.** Araştırmanın yürütülmesindeki önemli değişiklikler protokolden veya araştırmayı destekleyen bilimsel dokümanlara ilişkin yeni bilgilerden kaynaklanabilir. Önemli değişikliklere ilişkin örnekler kılavuzun ekinde yer almaktadır.
- 3.4.** Destekleyici, vakaları birer birer ele almalı, değişikliğin önemli olup olmadığını değerlendirmeli ve ilgili Etik Kurulun internet sitesinde yayımlanan uygun güncel form ile başvuruda bulunmalıdır.
- 3.5.** Önemli bir değişikliğin belirli bir araştırma ürünü için birden fazla protokolü etkilediği durumlarda, destekleyici veya yasal temsilcisi, üst yazıda bunu belirtmeli ve bildirim bütünü etkilenen protokolleri içerecek şekilde destekleyici protokol numarası ve araştırmanın açık adını içeren bir listeyi de dahil ederek, ilgili Etik Kurula bildirim yapmalıdır.
- 3.6.** Başvuruların reddedilmesi başvuru sahibinin bilgileri yeniden sunma hakkını ortadan kaldırmaz.
- 3.7.** Değişikliğe ilişkin bildirim asgari aşağıdaki bilgileri içermelidir:
 - 3.7.1.** Konuya uygun “Başvuru Üst Yazı Örneği”
 - 3.7.2.** Temel olarak aşağıdakileri içeren ancak, ilgili Etik Kurulun internet sitesinde yayımlanan güncel başvuru formu:
 - 3.7.2.1.** Klinik araştırmanın açık adı, destekleyicinin protokol kod numarası,
 - 3.7.2.2.** Destekleyici ve/veya yasal temsilcisi,
 - 3.7.2.3.** Değişikliğin numarası, tarih ve/veya versiyonu.
 - 3.7.3.** Değişikliğin açıklanması;
 - 3.7.3.1.** Değişikliklerin altının çizilerek belirtilmesi, mümkünse değiştirilen dokümanların özeti,
 - 3.7.3.2.** Güncelleştirilmiş versiyon numarası ve tarihi.
 - 3.7.4.** Aşağıdakileri içeren destekleyici bilgiler:
 - 3.7.4.1.** Mümkünse verilerin bir özetinin sunulması,
 - 3.7.4.2.** Mümkünse güncelleştirilmiş genel risk fayda değerlendirmesi,
 - 3.7.5.** Araştırmaya dahil olan gönüllüler için muhtemel sonuçlar ve bu sonuçların değerlendirilmesi.
- 3.8.** Araştırmanın yürütülmesi veya araştırma ürünün geliştirilmesi sırasında yeni durumların gönüllülerin güvenliğini etkilemesi muhtemel ise; destekleyicinin veya araştırmacının ortaya çıkabilecek bu duruma karşı gönüllüleri korumak için uygun acil güvenlik önlemleri alması gerekebilir. Bu güvenlik önlemleri (araştırmanın geçici olarak durdurulması gibi) ilgili Etik Kurul ve Bakanlıktan önceden izin alınmadan da

uygulanabilir. Destekleyici veya araştırmacı, gelişebilecek yeni durumlar, bunlara karşı alınan önlemler ve diğer eylemlerin gerçekleştirilmesine ilişkin planlar konusunda ilgili Etik Kurulu hemen bilgilendirmelidir. Bu bilgilendirme, ilk aşamada faksla, ardından yazılı bir rapor halinde olmalıdır.

- 3.9.** Destekleyici, klinik araştırmayı durdurduğunda (yeni gönüllülerin araştırmaya alınmasının durdurulması ve/veya araştırmacının uygulama safhasında olan gönüllülerin tedavisinin kesilmesi gibi), ilgili Etik Kurulu bilgilendirmelidir.

4. KLİNİK ARAŞTIRMANIN SONA ERDİRİLMESİNİN BİLDİRİMİ

- 4.1.** Klinik araştırmacının destekleyicisi veya yasal temsilcisi, destekleyicisi yoksa sorumlu araştırmacı veya çok merkezli araştırmalarda koordinatör ilgili Etik Kurulu klinik araştırmacının sona erdirildiğine dair bilgilendirmelidir.
- 4.2.** Destekleyici veya yasal temsilcisi destekleyicisi yoksa sorumlu araştırmacı veya çok merkezli araştırmalarda koordinatör klinik araştırmacının sona erdirilmesinden itibaren 90 (doksan) gün içerisinde araştırmacının sona erdirildiğini Etik Kurula ve Bakanlığa bildirmelidir.
- 4.3.** Araştırma protokolünde/planında araştırmacının sona erdirilmesi ile ilgili hususları belirten bir bölüm yer almalı; nedeni ne olursa olsun, burada yapılan herhangi bir değişiklik ilgili mevzuata uygun olarak bildirilmelidir. Araştırmada yer alan en son gönüllünün son ziyaret tarihi, araştırmacının sona erdirilmesi olarak tanımlanabilir. Herhangi bir istisnai durum, protokole/planda gerekçelendirilmelidir.
- 4.4.** Destekleyici araştırmayı başlatmamaya karar verirse veya araştırmayı durdurduktan sonra tekrar başlatmamaya karar verirse ilgili Etik Kurulu bilgilendirmelidir; protokolü, destekleyicinin protokol kodu numarasını, araştırmayı başlatmama ve sona erdirme nedenlerini kısaca açıklayan bir yazıyı göndermelidir.
- 4.5.** Destekleyici veya yasal temsilcisi, destekleyicisi yoksa sorumlu araştırmacı veya çok merkezli araştırmalarda koordinatör ilgili Etik Kurula araştırmacının sona erdirilmesinden itibaren bir yıl içerisinde klinik araştırma sonuç raporunun özetini sunmalı ve İyi Klinik Uygulamaları ile ilgili mevzuata uymalıdır.
- 4.6.** Araştırma erken sona erdirildiğinde, klinik araştırma raporunun sonunda en azından aşağıdaki bilgiler sunulmalıdır:
- 4.6.1.** Araştırmacının zamanından önce bitirilmesine ilişkin gerekçe,
 - 4.6.2.** Araştırma sona erdirildiğinde halen tedavi gören gönüllü sayısı,
 - 4.6.3.** Araştırma sona erdirildiğinde tedavi gören gönüllüler için önerilen hasta yönetimi,
 - 4.6.4.** Araştırma sonuçlarının değerlendirilmesi.

5. YÜRÜRLÜK

Bu Kılavuz onaylandığı tarihte yürürlüğe girer.

6. EKLER

EK-1: ARAŞTIRMA ÜRÜNÜN KALİTE VERİLERİ İÇİN BAŞLIKLAR

1. Araştırma Ürünü

1.1. Genel bilgiler

1.2. Terminoloji

1.3. Yapı

1.4. Genel Özellikler

2. Üretim

2.1. Üretici(ler)

2.2. Üretim Süreci ve Üretim Kontrollerinin Açıklaması

2.3. Malzemelerin Kontrolü

2.4. Kritik ve Ara Adımların Kontrolü

2.5. Süreç Validasyonu ve/veya Değerlendirmesi

2.6. Üretim Sürecinin Geliştirilmesi

2.7. Tanımlama

2.7.1. Yapının ve Diğer Özelliklerin Açıklanması

2.7.2. Katışıklık

2.7.3. İlaç Maddesinin Kontrolü

2.7.3.1. Spesifikasyon

2.7.3.2. Analitik Prosedürleri

2.7.3.3. Analitik Prosedürlerin Validasyonu

2.7.3.4. Seri Analizleri

2.7.3.5. Spesifikasyonun Gerekçelenirilmesi

2.8. Referans Standartları veya Malzemeler

2.9. Dış Ambalaj Kapatma Sistemi

2.10. Stabilite

2.11. Tıbbi Ürün

2.11.1. Tıbbi Ürünün Açıklaması ve Kompozisyonu

2.11.2. Farmasötik Gelişim

2.11.3. Tıbbi Ürünün Komponentleri

2.11.3.1. İlaç Maddesi

2.11.4. Eksipiyenler

2.11.4.1. Tıbbi Ürün

2.11.4.1.1. Formülasyonun Gelişimi

2.11.4.1.1.1. Fazlalıklar

2.11.4.1.1.2. Fizikokimyasal ve Biyolojik Özellikler

2.11.4.1.1.3. Üretim Süreci Gelişimi

2.11.4.1.1.4. Dış Ambalaj Kapatma Sistemi

2.11.4.1.1.5. Mikrobiyolojik Özellikler

2.11.4.1.1.6. Uyum

2.11.4.2. Üretim

2.11.4.2.1. Üretici(ler)

2.11.4.2.2. Seri Formülü

2.11.4.2.3. Üretim Süreci ve Süreç Kontrollerinin Açıklaması

- 2.11.4.2.4. Kritik ve Ara Adımların Kontrolleri
- 2.11.4.2.5. Süreç Validasyonu ve/veya Değerlendirmesi
- 2.11.4.3. Eksipiyaların Kontrolü
 - 2.11.4.3.1. Spesifikasyonlar
 - 2.11.4.3.2. Analitik Prosedürler
 - 2.11.4.3.3. Analitik Prosedürlerin Validasyonu
 - 2.11.4.3.4. Spesifikasyonların Gerekçelendirilmesi
 - 2.11.4.3.5. İnsan veya Hayvan Orijinli Eksipiyalar
 - 2.11.4.3.6. Yeni Eksipiyalar
- 2.11.4.4. Tıbbi Ürünlerin Kontrolü
 - 2.11.4.4.1. Spesifikasyon(lar)
 - 2.11.4.4.2. Analitik Prosedürler
 - 2.11.4.4.3. Analitik Prosedürlerin Validasyonu
 - 2.11.4.4.4. Seri Analizleri
 - 2.11.4.4.5. Katışıklıkların Tanımlaması
 - 2.11.4.4.6. Spesifikasyon(lar)ın Gerekçelendirilmesi
- 2.11.4.5. Referans Standartlar veya Malzemeler
- 2.11.4.6. Dış Ambalaj Kapatma Sistemi
- 2.11.4.7. Stabilité

3. Ekler

- 3.1. Tesisler ve Ekipman
- 3.2. Tesadüfi Ajan Güvenlik Değerlendirmesi
- 3.3. Yeni Eksipiyalar
- 3.4. Yeniden Tertip ve Dilüentler için Solventler

EK-2: KLİNİK OLMAYAN FARMAKOLOJİK VE TOKSİKOLOJİK VERİLER İÇİN BAŞLIKLAR

1. Farmakodinamik

- 1.1. Kısa Özet
- 1.2. Primer Farmakodinamik
- 1.3. Sekonder Farmakodinamik
- 1.4. Güvenlilik Farmakolojisi
- 1.5. Farmakodinamik etkileşimler
- 1.6. Tartışma ve sonuç

2. Farmakokinetik

- 2.1. Kısa Özet
- 2.1.1. Analiz Yöntemleri
- 2.2. Emilim
- 2.3. Dağılım
- 2.4. Metabolizma
- 2.5. Atılım
- 2.6. Farmakokinetik İlaç Etkileşimleri
- 2.7. Diğer Farmakokinetik Çalışmalar
- 2.8. Tartışma ve toksikokinetiğinin değerlendirmesi dahil sonuç

3. Toksikoloji

- 3.1. Kısa Özeti
- 3.2. Tek Dozda Toksisite
- 3.3. Tekrarlayan Dozda Toksisite*
- 3.4. Genotoksisite
- 3.4.1. İn vitro
- 3.4.2. İn vivo*
- 3.5. Karsinogenisite*
- 3.6. Reprodüktif ve Gelişimsel Toksisite*
- 3.7. Lokal Tolerans
- 3.8. Diğer Toksisite Çalışmaları
- 3.9. Tartışma ve sonuç

* Bu bölümler toksikokinetik değerlendirmeler ile desteklenmelidir.

EK-3 Klinik Çalışma ve Geçmişte İnsanlarda Edinilen Deneyimlere İlişkin Veriler için Başlıklar

1. Klinik farmakoloji

- 1.1. Kısa özet
- 1.2. Primer etki mekanizması
- 1.3. Sekonder farmakolojik etkiler
- 1.4. Farmakodinamik etkileşimler

2. Klinik farmakokinetik

- 2.1. Kısa özet
- 2.2. Emilim
- 2.3. Dağılım
- 2.4. Eliminasyon
- 2.5. Aktif metabolitlerin farmakokinetiği
- 2.6. Plazma konsantrasyon-etki ilişkisi
- 2.7. Doz ve zamana bağımlılıklar
- 2.8. Özel hasta popülasyonları
- 2.9. Etkileşimler

3. İnsanın maruz kalması

- 3.1. Kısa özet
- 3.2. Güvenlilik ve etkililiğe ilişkin genel açıklama
- 3.3. Sağlıklı gönüllü çalışması
- 3.4. Hasta çalışmaları
- 3.5. Önceki insanlardaki deneyimler
- 3.6. Fayda ve risklerin değerlendirmesi

4. Ekler

EK-4 Klinik Araştırmalarda Önemli Değişiklik Gerektirebilecek Hususlara İlişkin Örnekler

Aşağıda belirtilen değişiklikler örnek olup, yapılan değişiklikler bunlarla sınırlı değildir.

Temel Önemli Değişiklik Örnekleri

- Gönüllülerin fiziksel veya zihinsel sağlığı,
- Araştırmanın bilimsel değeri,
- Araştırmanın gerçekleştirilme şekli veya yöntemi,
- Araştırmada kullanılan araştırma ürününün kalitesi veya güvenilirliği.

Araştırma Protokole/Plana İlişkin Değişiklikler

- Araştırmanın amacı,
- Araştırmanın tasarımı,
- Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu (BGOF),
- Araştırmaya gönüllü alma yöntemi/yöntemleri,
- Etkinlik ölçümleri,
- Test veya ölçümlerin eklenmesi veya çıkarılması,
- Gönüllü sayısı,
- Gönüllülerin yaş aralığı,
- Araştırmaya dahil olma kriterleri,
- Araştırmaya dahil edilmeme kriterleri,
- Gönüllü güvenliliğinin izlenmesi,
- Araştırma ürününe maruz kalma süresi,
- Araştırma ürününün dozajının değiştirilmesi,
- Karşılaştırma ilacının değiştirilmesi,
- İstatistiksel analiz.

İdari Yapılanmaya İlişkin Değişiklikler

- Sorumlu araştırmacının değiştirilmesi,
- Koordinatör araştırmacının değişimi,
- Araştırma merkezinin değiştirilmesi ve/veya yeni araştırma yerlerinin eklenmesi,
- Destekleyicinin veya yasal temsilcinin değişimi,
- Sözleşmeli araştırma kuruluşunun değiştirilmesi,

Araştırma Ürününe İlişkin Değişiklikler

- Araştırma ürününün kalite verilerinin değişmesi,
- Araştırma ürününün adının veya kodunun değişmesi,
- İç ambalaj malzemesinin değişmesi,
- Etken madde üreticisinin değişmesi,
- Etken maddenin üretim sürecinin değişmesi,
- Etken maddenin spesifikasyonlarında değişiklik,
- Tıbbi ürünün üretimiyle ilgili bilgilerdeki değişiklik(ler),
- Tıbbi ürünün spesifikasyonlarında değişiklik,
- Araştırma ürününün performansının etkilendiği durumlarda yardımcı maddelerin spesifikasyonlarındaki değişiklik(ler),
- Araştırma ürününün raf ömründe değişiklik,
- Formülasyonda yapılan temel değişiklik,
- Saklama koşullarında değişiklik,
- Etken maddenin test yöntemlerinde değişiklik,

- Tıbbi ürünün test yöntemlerinde değişiklik,
- Farmakope ile ilgili olmayan yardımcı maddelerin test yöntemlerinde değişiklik.

Devam Etmekte Olan Araştırmalar İçin Klinik Öncesi Farmakoloji Ve Toksikoloji Verileri İle İlgili Yapılan Değişiklikler

- Yeni yapılmış farmakoloji testlerinin sonuçları,
- Mevcut farmakoloji testlerinin yeni bir biçimde yorumlanması,
- Yeni yapılmış toksisite testlerinin sonuçları,
- Mevcut toksisite testlerinin yeni bir biçimde yorumlanması,
- Yeni etkileşim çalışmalarının sonuçları.

Devam Etmekte Olan Araştırmalar İçin Klinik Araştırma Sürecinde Ve İnsanlarda Kullanımına İlişkin Verilerde Yapılan Değişiklikler

- Araştırma ürününün klinik araştırma sürecinde veya insanda kullanımı sırasında meydana gelen güvenilirlik bilgilerine ait değişiklik,
- Yeni klinik farmakoloji testlerinin sonuçları,
- Mevcut klinik farmakoloji testlerinin yeni bir biçimde yorumlanması,
- Yeni klinik araştırmaların sonuçları,
- Mevcut klinik araştırma verilerinin yeni bir biçimde yorumlanması,
- Araştırma ürününün insanda kullanımından elde edilen yeni veriler,
- Araştırma ürününün insanda kullanımına ilişkin mevcut verilerin yeni bir biçimde yorumlanması.