

## **Modül 4**

### **Klinik-dışı Çalışma Raporları**

Bu kılavuz, Bakanlığa yapılacak başvurularda, Ortak Teknik Dokümanda klinik-dışı raporlar için üzerinde uzlaşmış bir formatı temsil etmektedir. Bu kılavuz hangi çalışmaların gerekli olduğunu göstermeye yönelik değildir. Yalnızca eldeki klinik-dışı verilerin uygun formatını göstermektedir.

Hayvan verileri için uygun yer, çalışma raporu veya çalışma raporunun bir ekidir.

### **4.1 MODÜL 4 İÇİNDEKİLER TABLOSU**

Bütün klinik-dışı çalışma raporlarını listeleyen ve her bir çalışma raporunun Ortak Teknik Dokümandaki yerini gösteren bir içindekiler tablosu bulunmalıdır.

### **4.2 ÇALIŞMA RAPORLARI**

Çalışma raporları aşağıdaki sıraya göre sunulmalıdır:

#### **4.2.1 Farmakoloji**

- 4.2.1.1 Primer Farmakodinamik
- 4.2.1.2 Sekonder Farmakodinamik
- 4.2.1.3 Güvenlilik Farmakolojisi
- 4.2.1.4 Farmakodinamik İlaç Etkileşimleri

#### **4.2.2 Farmakokinetik**

- 4.2.2.1 Analitik Yöntemler ve Validasyon Raporları (eğer ayrı raporlar mevcutsa)
- 4.2.2.2 Absorpsiyon
- 4.2.2.3 Dağılım
- 4.2.2.4 Metabolizma
- 4.2.2.5 Atılım
- 4.2.2.6 Farmakokinetik İlaç Etkileşimleri (klinik-dışı)
- 4.2.2.7 Diğer Farmakokinetik Çalışmalar

#### **4.2.3 Toksikoloji**

- 4.2.3.1 Tek Doz Toksisitesi (türlere, uygulama yoluna göre)
- 4.2.3.2 Tekrar-Doz Toksisitesi (türlere, uygulama yoluna, süreye göre; destekleyici toksikokinetik değerlendirmeler dahil)
- 4.2.3.3 Genotoksisite
  - 4.2.3.3.1 İn vitro
  - 4.2.3.3.2 In vivo (destekleyici toksikokinetik değerlendirmeler dahil)
- 4.2.3.4 Karsinogenisite (destekleyici toksikokinetik değerlendirmeler dahil)
  - 4.2.3.4.1 Uzun-dönemli çalışmalar (türlere göre; tekrar-doz toksisitesi veya farmakokinetiğin altına uygun şekilde dahil edilemeyen doz aralığı bulma çalışmaları da dahil)

- 4.2.3.4.2 Kısa veya orta-dönemli çalışmalar (tekrar-doza toksisitesi veya farmakokinetiğin altına uygun şekilde dahil edilemeyen doz aralığı bulma çalışmaları dahil)
- 4.2.3.4.3 Diğer çalışmalar
- 4.2.3.5 Üreme veya Gelişimsel Toksikoloji (doz aralığı bulma çalışmaları ve destekleyici toksikokinetik değerlendirmeler dahil) (Modifiye çalışma tasarımları kullanılmışsa, aşağıdaki alt başlıklar uygun şekilde değiştirilmelidir.)
  - 4.2.3.5.1 Fertilite ve erken embriyonik gelişim
  - 4.2.3.5.2 Embriyo-fetal gelişim
  - 4.2.3.5.3 Prenatal ve postnatal gelişim, maternal fonksiyon dahil
  - 4.2.3.5.4 Yavruların (juvenil hayvanların) doze edildiği ve/veya daha ileri değerlendirildiği çalışmalar.
- 4.2.3.6 Lokal Tolerans
- 4.2.3.7 Diğer Toksikite Çalışmaları (mevcutsa)
  - 4.2.3.7.1 Antijenisite
  - 4.2.3.7.2 İmmünotoksikite
  - 4.2.3.7.3 Mekanik çalışmalar (başka yere dahil edilmemişse)
  - 4.2.3.7.4 Bağımlılık
  - 4.2.3.7.5 Metabolitler
  - 4.2.3.7.6 İmpüriteler
  - 4.2.3.7.7 Diğer

## 4.3 LİTERATÜR REFERANSLARI

## Modül 4'e Ek

### Klinik-dışı kılavuzlar için referansların listesi

Başvurunun kimyasal, farmasötik ve biyolojik bölümlerini derlerken başvuru sahiplerine yardımcı olmak amacıyla, AB kılavuzları için referanslar sunulmuştur. Ancak, dosyalarının her bir bölümünü hazırlarken bütün ilgili hukuki mevzuat ve kılavuzların dikkate alınması başvuru sahibinin sorumluluğundadır.

Aşağıda referans gösterilen kılavuzlar EMEA Web Sitesinde <http://www.emea.eu.int> adresinde veya Avrupa Komisyonu Web Sitesinde "AB'de Tıbbi Ürünlerin Tabi Olduğu Kurallar"-Eudralex'de Cilt 3B'de <http://pharmacos.eudra.org/F2/home.html> adresinde mevcuttur.

Bu ek düzenli olarak güncellenmekle birlikte, başvuru sahiplerinin aşağıda listelenen kılavuzların en son versiyonları veya ilaveler için EMEA web sitesine danışmaları önerilir.

#### Bölüm 4.2.1 Farmakoloji

Farmasötik ürünleri için güvenlik farmakolojisi çalışmaları	CPMP/ICH/539/00 (ICH5A)
Kardiyovasküler olmayan tıbbi ürünlerle QT aralığında uzama potansiyelini değerlendirmede göz önüne alınacak noktalar	CPMP/SWP/986/96

#### Bölüm 4.2.2 Farmakokinetik

Hayvanlarda yeni tıbbi ürünlerin güvenlik değerlendirmesinde farmakokinetik ve metabolik çalışmalar	EudraLex vol. 3B
Toksikokinetik: Toksikite çalışmalarında sistemik maruziyetin değerlendirilmesi	CPMP/ICH/384/95 (ICH5A)
Farmakokinetik: Tekrarlanan doz doku dağılımı çalışmaları için rehber	CPMP/ICH/385/95 (ICH5B)

#### Bölüm 4.2.3 Toksikoloji

Tek doz toksisitesi rehberi için not	EudraLex vol. 3B
Tekrarlanan doz toksisitesi rehberi için not	CPMP/SWP/1042/99
Hayvanlarda kronik toksisite testi süresi (kemirgen ve kemirgen-olmayan toksisite testi)	CPMP/ICH/300/95 (ICH5A)

Farmasötik ürünlerin ruhsatlandırılmasında genotoksisite testlerinin spesifik yönlerine ilişkin rehberlik	CPMP/ICH/141/95 (ICH S2A)
Genotoksisite: Farmasötiklerin genotoksisite testi için standart bir batarya	CPMP/ICH/174/95 (ICH S2B)
Karsinojenik potansiyel için kılavuz	Eudralex vol. 3B (Karsinojenik Potansiyel için Rehberlik Notu CPMP/SWP/2877/00 Güncellemesine göre güncellenecek ve onunla değiştirilecektir )
Karsinojenik Potansiyel için Rehberlik Notu	CPMP/SWP/2877/00
Farmasötikler için karsinojenisite çalışmalarının gereksinimine ilişkin kılavuz	CPMP/ICH/140/95 (ICH S1A)
Karsinojenisite: Farmasötiklerin karsinojenisitesi için test	CPMP/ICH/299/95 (ICH S1B)
Farmasötiklerin karsinojenisite çalışmaları için doz seçimi	CPMP/ICH/383/95 (ICH S1C)
Farmasötiklerin karsinojenisite çalışmaları için doz seçimine ilişkin rehberlik notuna ilave: bir sınır dozunun eklenmesi ve ilgili dozlar	CPMP/ICH/366/96 (ICH S1C[R])
İnsan insülin analoglarının karsinojenik potansiyelinin klinik-dışı değerlendirmesinde göz önüne alınacak noktalar	CPMP/SWP/372/01
Karsinojenisite değerlendirmesi için genetik olarak modifiye edilmiş hayvan modellerinin kullanılmasına ilişkin SWP kararları ve önerileri	CPMP/SWP/2592/02
Üreme toksikolojisi: Erkek fertilitésine karşı toksisite dahil tıbbi ürünlerin üreme toksisitesinin saptanması	CPMP/ICH/386/95(ICH S5A) ve CPMP/ICH/136/95(ICH S5B)
İnsan insülin analoglarının üreme toksisitesinin değerlendirmesinde göz önüne alınacak noktalar	CPMP/SWP/2600/01

Tıbbi ürünlerin klinik-dışı lokal tolerans testi için rehberlik notu	CPMP/SWP/2145/00
--	------------------

### Genel Kılavuzlar

Biyoteknolojik farmasötikler için pre-klinik güvenlik değerlendirilmesi	CPMP/ICH/302/95 (ICH S6)
Aşıların pre-klinik farmakoloji ve toksikolojik testi için rehberlik notu	CPMP/SWP/465/95
Antikanser tıbbi ürünlerin pre-klinik değerlendirilmesi için rehberlik notu	CPMP/SWP/997/96
Hayvan çalışmalarının in-vitro modellerle replasmanı	CPMP/SWP/728/95
GDÖlar içeren veya GDO'lardan oluşan insan tıbbi ürünleri için çevre riski değerlendirilmesi (revizyonda)	EudraLex vol.3B
Fotogüvenlilik testi için rehberlik notu	CPMP/SWP/398/01
Tek bir mikro dozla yapılan klinik çalışmaları desteklemek için klinik dışı güvenlik çalışmalarına ilişkin pozisyon belgesi	CPMP/SWP/2599/02
Etken madde olarak biyoteknoloji türevi proteinleri içeren tıbbi ürünlerin mukayese edilebilirliği ile ilgili rehberlik notu –Klinik ve klinik olmayan konulara ek	CPMP/3097/02*
Aşılarıdaki tiyomersal dair revize edilmiş bildirim	CPMP/VEG/1194/04v02*
Pandemik grip aşısı pazarlama ruhsat başvurusuyla ilgili yapı ve içerik dosyası için kılavuz	CPMP/VEG/4717/03*

\* yeni kılavuzlar