T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE İLAÇ VE
TIBBİ CİHAZ KURUMU

CTD KILAVUZU

IRD-KLVZ-02

İlk Versiyon Yürürlük Tarihi	01.01.2006
1. Revizyon Yürürlük Tarihi	18.01.2022
2. Revizyon Yürürlük Tarihi	15.11.2022

Söğütözü Mahallesi, 2176.Sokak No:5 06520 Çankaya/ANKARA
Telefon No: (0 312) 218 30 00 Faks No: (0 312) 218 34 60
e-Posta: ilac.ruhsat.@titck.gov.tr İnternet Adresi:
https://www.titck.gov.tr
Kep Adresi: titck@hs01.kep.tr

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE İLAÇ VE
TIBBİ CİHAZ KURUMU

Modül 2

Ortak Teknik Doküman (CTD) Özetleri

Modül 2.1 (Modül 2 – 5)	**Ortak Teknik Doküman İçindekiler Tablosu**
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 Kitlesi
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 girişi, 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 özettir. 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 aktarılabileceği 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.3.4'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 Stabilite (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 uyguni 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 Ürününün 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 bütünleyici bir genel analizini sağlamalıdır. Genel olarak, Klinik Dışı Genel Özet yaklaşık 30 sayfayı geçmemelidir.

Genel Konular

Klinik Dışı Genel Özet, farmasötik ürünün bütünleyici 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
Bütünleyici 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 (örn., 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 dönüşsüzlük) 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, embriyofötal gelişim, pre- ve post-natal toksisite
- Genç hayvanlarda yapılan araştırmalar
- Gebelik öncesi ve sırasında, laktasyon sırasında ve pediatrik gelişim 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 düşünülmelidir:

- 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,
- Çözümlenmemiş sorunları açığa çıkarmak, bunların neden onay için engel oluşturmaması gerektiğini açıklamak ve bunları çözümlemek 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 anlaşılırlığı kolaylaştırmak için metin içinde grafikler ve tabloların kullanılması teşvik edilmektedir. Başka yerde bütün olarak sunulmuş materyalin Klinik Genel Özette tekrarlanması amaçlanmamaktadır; Klinik Özette veya 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.
- Hedeflenen popülasyonda şu anda kullanılan ana tedavilerin kısa bir özetini içermelidir.
- 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 immünojenisite araştırmaları, klinik mikrobiyoloji araştırmaları ya da ilaç sınıfına özgü diğer farmakodinamik araştırmaların sonuçları ve olası etkilerinin yorumlanmasını da ele almalıdır.

2.5.4 Etkililik 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 Güvenlilik 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 almalıdır:

- 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 kontrollermdekine 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

- Güvenlilikle ilgili olarak saptanan herhangi yeni ya da farklı konular
- Güvenlilikle 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 amaçlanan kullanımı için kısa, öz, bütünleşik ve açık bir şekilde açıklanan fayda-risk değerlendirmesini sağlamaktır. Yarar-risk değerlendirmesi, tıbbi ürünün temel faydalarının ve temel risklerinin tartılmasına dayanır. Temel faydalar, genellikle bir geliştirme programındaki çalışmalarda birincil ve diğer klinik açıdan önemli son noktalar tarafından değerlendirilen olumlu etkilerdir; temel riskler, sıklığı ve/veya şiddeti açısından klinik ve/veya halk sağlığı açısından önemli olan olumsuz etkilerdir. Bir ürünün temel faydalarının ve kilit risklerinin belirlenmesi, tıbbi ürünle ilgili etkinlik ve güvenlik bilgilerinin tamamının eleştirel bir değerlendirmesini gerektirir. Tüm faydalar ve riskler, mutlaka temel faydalar ve temel riskler olarak kabul edilmeyecektir. Onaylanmış ürünlerin sonraki fayda-risk değerlendirmeleri ICH E2C(R2)'nin konusudur.

(Periyodik Fayda-Risk Değerlendirme Raporu: PYRDR) temel fayda ve temel risk kavramlarını benzer şekilde kullanan kılavuz.

Bu bölüm doldurulurken aşağıdaki noktalar dikkate alınmalıdır:

- Terapötik bağlam, yararlar ve risklerin sonraki bölümlerdeki yarar-risk değerlendirmesiyle en ilgili yönleri Bölüm 2.5.6'da tartışılmalıdır. Bu bölümde gereksiz tekrarlardan kaçınmak için başvurunun başka yerlerinde sunulan daha ayrıntılı bilgilere referanslar kullanılmalıdır.
- Tıbbi ürün için birden fazla endikasyon önerilmişse, başvuru sahibi bunları uygun bölümlerde ayrı ayrı mı yoksa birlikte mi tartışacağını düşünmelidir. Endikasyonların ayrı ayrı tartışıldığı durumlarda, başlıklar kullanılarak her bir endikasyon için ayrı bir bölüm sağlanmalıdır (örn. 2.5.6.1 Pnömoni ve 2.5.6.1 Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu).
- Bazı durumlarda, tıbbi ürünün belirli etkileri, yararlar veya riskler altında makul bir şekilde açıklanabilir, ancak bunlar her ikisi olarak tartışılmamalıdır.
- Yararlar ve risklere ilişkin veriler, farklı popülasyonlarda birden çok kaynaktan ortaya çıkabilir. Uygunsa, toplu sonuçların sunumları sağlanabilir. Başvuru sahibi, çeşitli veri kaynaklarının nasıl ele alındığını açıklamalıdır (örneğin, belirli çalışmaların hariç tutulması, havuzlama stratejisi).
- Amaçlanan popülasyonun çalışma popülasyonundan farklı olduğu durumlarda (örneğin, zenginleştirme stratejilerinin kullanıldığı durumlarda), amaçlanan popülasyon için fayda-risk değerlendirmesi sunulmalıdır.
- Hasta bakış açısı hakkındaki bilgiler, terapötik bağlam, faydalar, riskler ve fayda-risk değerlendirmesi tanımlanırken dikkate alınabilir.
- Başvuru sahipleri, kendi takdirlerine bağlı olarak, temel faydaların ve temel risklerin klinik önemini ve ayrıca sonuçta ortaya çıkan fayda-risk değerlendirmesini iletmek için özet tabloları veya grafik görüntüleri kullanabilir.

2.5.6.1 Terapötik Bağlam

Bu bölüm, tıbbi ürünün terapötik bağlamını kısaca tartışmalıdır. "Terapötik bağlam" terimi, tedavi edilecek hastalığı veya durumu, tedavi edilmesi amaçlanan popülasyonu ve mevcut tedavilerin yararları ve risklerini tanımlar2. Durumun anlaşılmasındaki önemli sınırlamalar ve mevcut tedavilerin yararları ve risklerindeki belirsizlikler tartışılmalıdır. İlgili alt popülasyonlardaki farklılıklar biliniyorsa, bunlar tartışılmalıdır. Tıbbi ürünün yararları ve risklerine ilişkin bilgiler burada yer almamalı, sırasıyla Bölüm 2.5.6.2 ve 2.5.6.3'te tartışılmalıdır.

2.5.6.1.1 Hastalık veya Durum

Bu bölüm, hedeflenen popülasyonla en ilgili olan veya hedeflenen popülasyon üzerinde en büyük etkiye sahip olan hastalık veya durumun yönlerinin bir tanımını sağlar (örneğin, insidans, süre, morbidite, mortalite, sağlıkla ilgili yaşam kalitesi). Tartışma, tıbbi ürün için önerilen endikasyonun kapsadığı hastalığın yönlerine odaklanmalıdır. Hastalığın toplumsal veya halk sağlığı üzerindeki etkileri (örneğin, bulaşıcı bir hastalığın kötü önlenmesinin ve kontrolünün etkisi) de ilgili yerlerde ele alınmalıdır.

2.5.6.1.2 Güncel Terapiler

Bu bölüm, hedeflenen popülasyondaki başlıca tedavilerin (yani, klinik kılavuzlarda en sık kullanılan ve/veya önerilen tedaviler) ve varsa, etkililik, güvenlilik, tolere edilebilirlik, uygunluk veya tercih açısından yeni bir tedaviye tıbbi ihtiyaç tanımını sağlar. Farklı farmakolojik tedavi sınıfları tarafından tedavi edilen hastalık alanları için, bu analiz, ilaç sınıfına göre gruplandırılarak ve yorum sağlanarak basitleştirilebilir. Amaçlanan popülasyon için kullanılan diğer müdahaleler, kullanımları yerleşik klinik uygulamalar veya klinik kılavuzlar tarafından desteklendiğinde de tartışılabilir. Bu tür müdahaleler, tıbbi ve cerrahi prosedürleri, etiket dışı kullanılan ilaçları ve diğer ilaç dışı müdahaleleri (örneğin, diyet değişiklikleri, fizik tedavi) içerebilir. Bölgeler arasındaki mevcut tedavilerde büyük farklılıklar kaydedilebilir. Hedeflenen popülasyonu tedavi etmek için şu anda herhangi bir tedavi mevcut değilse, bu belirtilmelidir.

2.5.6.2 Faydalar

Bu bölüm, tıbbi ürünün yarar-risk değerlendirmesinde tartışılacak olan temel yararlara ilişkin verilerin olgusal bir özetini sağlar. Faydalar, tıbbi ürünün olumlu etkileridir. Bazı durumlarda, bir fayda, çalışma sonlanım noktalarının bir kombinasyonu ile tanımlanabilir (örneğin, alevlenmelerin ve hastaneye yatışların sıklığı ve astıma bağlı ölümlerin sayısı ile tanımlanan iyileştirilmiş astım kontrolünün faydası). Fayda değerlendirmesinin temeli bir vekil uç nokta(lar) ise, vekilin klinik faydayı tahmin etme yeteneği ve bu beklentinin temeli açıklanmalıdır. Yararlar ayrıca, tıbbi ürünün hasta uyumunun iyileşmesine yol açabilecek uygunluk (örn. daha uygun bir doz rejimi veya uygulama yolu) veya hasta dışındakileri etkileyen faydalar (örneğin, bir aşının sürü bağışıklığı nedeniyle nüfusa sağladığı faydalar) gibi önemli özelliklerini de içerebilir.

[1] Hasta perspektifi bilgisi, hastaların terapötik bağlam, faydalar ve risklerle ilgili tutumlarını ve tercihlerini tanımlar. Bu tür bilgiler, nitel, nicel veya tanımlayıcı yöntemler kullanılarak doğrudan hastalardan veya diğer paydaşlardan (örneğin ebeveynler ve bakıcılar) dolaylı olarak elde edilebilir. Varsa, bu bilgilerin ayrıntılı sunumu Modül 5'te sunulmalıdır.
[2] Bölüm 2.5.6'nın amaçları doğrultusunda, "terapi" terimi hem farmakolojik hem de farmakolojik olmayan müdahaleleri, ayrıca önleyici tedbirleri ve teşhisleri kapsar. Ayrıca "terapi" ve "tedavi" terimleri birbirinin yerine kullanılmaktadır.

Tıbbi ürünün temel faydaları **belirlenirken** aşağıdaki özellikler göz önünde bulundurulmalıdır:

- Yararın klinik önemi (örneğin, yaşamı uzatan, iyileştirici, hastalığı değiştiren, semptomatik rahatlama, gelişmiş hasta uyumu, işlevsel veya yaşam kalitesinin iyileştirilmesi, hastalığın ilerlemesinin önlenmesi, bulaşıcı hastalıkların önlenmesi, teşhis).
- Karşılaştırıcı(lar)a karşı çalışma popülasyonundaki etkinin sıklığındaki mutlak farkın büyüklüğü; bazı durumlarda, karşılaştırıcıya göre farkı ifade etmek de (örneğin, yanıt oranı ilaç grubunda %20 ve kontrol grubunda %8 ise, mutlak fark %12'dir (yani %20-%8) ve göreli etki 2.5'tir (yani %20/%8)) bilgilendirici olabilir.

Her bir temel faydayı **tanımlarken**, yukarıdaki noktalara ek olarak aşağıdaki hususlar da tartışılabilir:

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 güvenlililik bulguları ve güvenliliği arttırabilecek tüm önlemler
- Doz-yanıt ve doz-toksisite 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 dokümante 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.

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

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

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
- İntraperitonal
- 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 iletilebilir. 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 olduğunda, 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)* düşülmüştür. (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

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

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.

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 özetinin sıralaması aşağıdaki gibi olmalıdır:

- Kısa özet
- Tek-doz toksisitesi
- Tekrarlanan-doz toksisitesi
- Genotoksisite
- 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 1 ay	oral	sıçan ve köpek	Ana ilaç
6 ay	oral	sıçan	Ana ilaç
9 ay vs.	oral	köpek	Ana ilaç

*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 (türlere 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 gerekçesi 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.

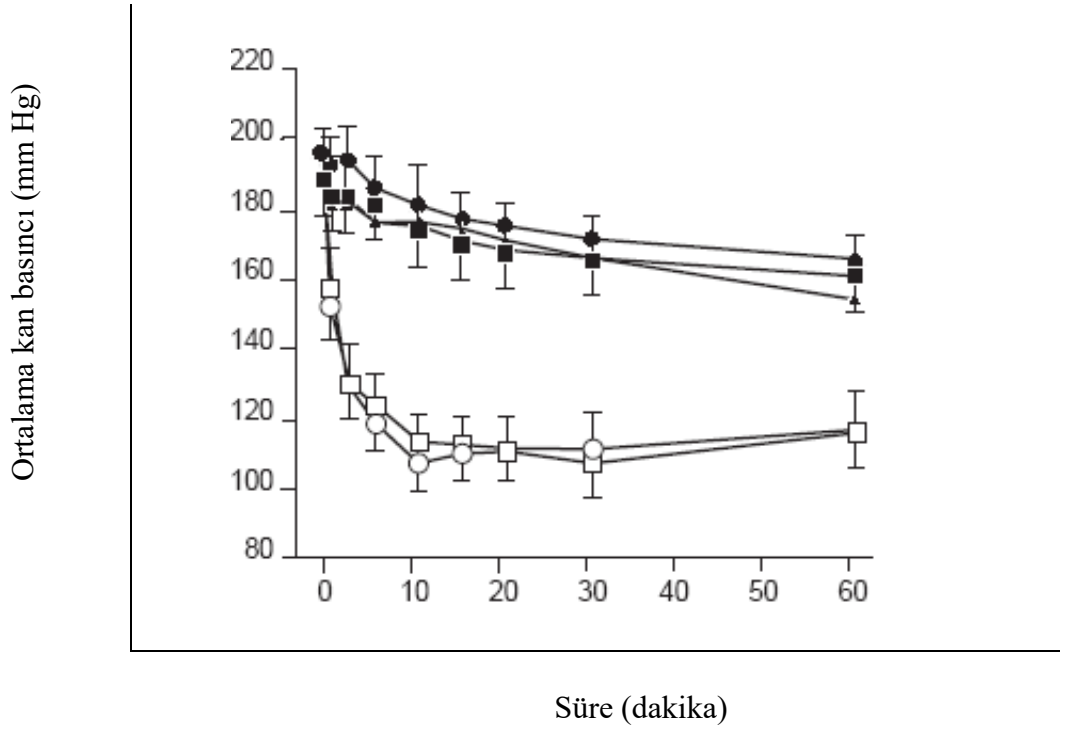
Tablo X

X'in Bağlanması ve Önemli Metabolitleri ve İnsan X_2 ve X_3 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 ± s.e.m. olarak verilmiştir.
[a]SHR=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.saat/mL)	21.6	80.5	267	33.3	80	298
$AUC_{0-sonsuz}$ (ng.saat/mL)	28.3	112	297	40.2	90	327

Farmakokinetik parametreler her defasında üç hayvandan alınan plazma toplamında belirlenmiştir.

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

Doz (mg/kg) / uygulama yolu	**Uygulanan dozun yüzdesi**		
	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 [^{14}C]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	ND
Yağ	490	44.0	10.2	6.25	5.47
Kalp	105	26.6	ND	ND	ND
Böbrekler	1280	651	21.6	13.3	9.63
Kalın	570	2470	39.3	12.0	ND
bağırsak	875	380	133	87.7	64.6
Karaciğer	234	59.1	7.55	ND	ND
Akciğerler					

* X serbest baz eşdeğeri ng/g.
N = 5 hayvan/zaman noktası
ND = saptanmadı

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

Doz (mg/kg) / uygulama yolu	Uygulanan dozun yüzdesi			
	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, Köpeklere 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 AUC_{0-6}, 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]

	Doz Grupları			
Lezyon	**Kontrol**	**3 mg/kg**	**30mg/kg**	**100mg/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

K B: ÇİZELGELİ KLİNİK DIŞI ÖZETLER - ŞABLONLAR

2.6.3 Farmakoloji

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*

2.6.5 Farmakokinetik

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

2.6.7 Toksikoloji

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

*: Çizelgeli Özet 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)**

Araştırmanın Tipi	Test Sistemi	Uygulama Yöntemi	Testin Yapıldığı Yer	Araştırma Numarası *(4)*	Yeri Cilt/Bölüm
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 Sistemleri	**Türler/ Soy**	**Uygulama Yöntemi**	**Dozlar[a] (mg/kg)**	**Cinsiyet ve Grup başına sayı**	**Dikkate Değer Bulgular**	**GLP Uyumu**	**Araştırma Numarası *(3)***

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 taktirde tek doz.

2.6.5.1 Farmakokinetik **Genel Özet**

Test Konusu: *(1)*

Araştırmanın Tipi	**Test Sistemi**	**Uygulama Yöntemi**	**Testin Yapıldığı Yer**	**Araştırma Numarası**	**Cilt** *(3)*	**Yeri Bölüm**
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: Araştırma No.	Cilt	Bölüm
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, ^{14}C-işaretli bileşik ile LSC.
(3) Örneğin, kısa metinsel sonuçlar, tür farklılıkları, cinsiyet farklılıkları, doza bağımlılık 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 Bölüm
Araştırma No.

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 Bölüm
Araştırma No.

Türler:

Cinsiyet (E/D)/Hayvanların Sayısı:

Beslenme durumu

Taşıyıcı/Formülasyon

Uygulama Yöntemi

Doz (mg/kg)

Radyonüklid:

Spesifik Aktivite:

Analit/Miktar Tayini (birim):

Numune alma zamanı:

	C_t				Son zaman noktası		
Dokular/organlar	**kons.**	**T/P[1)]**	**kons.**	**T/P[1)]**	**Süre**	**AUC**	**$t_{1/2}$**

Ek Bilgiler:

[1)] **[Doku]/[Plazma]**

2.6.5.6 Farmakokinetik: Plazma Proteinlerine Bağlanma **Test Konusu:**

Araştırma sistemi:
Hedef antite, Test sistemi ve yöntem:

Türler	Test edilen kons.	% Bağlanma	Araştırma No.	CTD'deki Yeri Cilt	Bölüm

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).

2.6.5.9 Farmakokinetik: In Vivo Metabolizma

Test Konusu:

Cinsiyet (E/D)/Hayvanların Sayısı:
Beslenme durumu:
Taşıyıcı/Formülasyon:
Uygulama Yöntemi:
Doz (mg/kg):
Radyonüklid:
Spesifik Aktivite:

					Numunedeki Bileşik %'si				CTD'deki Yeri	
Türler	**Numune**	**Numune Zamanı Dönemi**	**veya**	**Numunedeki Doz %'si**	**Ana**	**M1**	**M2**	**Araştırma No**	**Cilt**	**Bölüm**
	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:

CTD'deki Yeri: Cilt Bölüm
Araştırma No.

Araştırma Sistemi

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)*

Araştırmanın Tipi	Türler ve Soy	Uygulama Yöntemi	Doz verme Süresi	Dozlar (mg/kg[a])	GLP Uyumu	Testin Yapıldığı Yer	Araştırma Numarası	Yeri Cilt Bölüm
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)*

Araştırmanın Tipi	Test Sistemi	Uygulama Yöntemi	Dozlar (mg/kg)	GLP Uyumu	Araştırma Numarası	Yeri Cilt	Yeri Bölüm
(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.

2.6.7.3 Toksikokinetik **<u>Toksikokinetik Verilerin Genel Özeti</u>** **Test Konusu:** ***(1)***

(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)*

Seri No.	Saflık (%)	Belirtilen Safsızlıklar ( )	Araştırma Numarası	Araştırma Tipi
ÖNGÖRÜLEN SPESİFİKASYON				
(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)*

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

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)*

Türler/ Soy	Uygulama Yöntemi (Taşıyıcı/ Formülasyon	Doz Verme Süresi	Dozlar (mg/kg)	Her Grubun Cinsiyeti ve Numarası	NOAEL[a] (mg/kg)	Dikkate Değer Bulgular	Araştırma Numarası

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)	0 (Kontrol)							
Hayvanların Sayısı	E:	D:	E:	D:	E:	D:	E:	D:
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, Cmax, Css 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: **Bağımsız Analizlerin Sayısı:** **Araştırma No.**
Soylar: **Replikat Kültürlerin Sayısı:** **CTD'deki Yeri: Cilt Bölüm**
Metabolize Edici Sistem: **Analiz Edilen Hücrelerin Sayısı/Kültür:**
Taşıyıcılar: Test Konusu İçin: **Pozitif Kontroller İçin:** **GLP Uyumu:**
Tedavi: **Tedavi Tarihi:**
Sitotoksik Etkiler:
Genotoksik Etkiler:

Metabolik Aktivasyon	Test Konusu	Konsantrasyon 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:

Test Konusu	Doz (mg/kg)	Hayvanların *Sayısı*	_____	_____	_____	_____	_____
			_____	_____	_____	_____	_____

(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)	0 (Kontrol)							
Cinsiyet	E	D	E	D	E	D	E	D
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)

Günlük Doz (mg/kg)	(Kontrol)		0 (Kontrol)					
Değerlendirilen Sayı	E:	D:	E:	D:	E:	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 karsinojeniklik araştırması için bir tablo bulunmalıdır.

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

(3) ICH Kılavuzundan S1C.

(4) Sabit durum AUC, Cmax, Css 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)*

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

Notlar: (1) ICH Kılavuzu M3 ile belirtilen Kesin GLP araştırmaları dışındaki tüm üreme toksisitesi araştırmaları (tüm gecerli 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:
F_0 Erkekler:
F_0 Dişiler:
F_1 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	*(5)*
Fertil Erkeklerin Sayısı	

-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)

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:
F_0 Dişiler:
F_1 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)

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)*

Rapor Başlığı:

Test Konusu: *(2)*

ICH 4.1.2'e benzer Tasarım
Türler/Soy:
Başlangıç Yaşı:
İlk Dozun Tarihi:
Spesifik Özellikler:
Advers Etki Gözlenmeme Düzeyi:
F_0 Dişiler:
F_1 Erkekler:
F_1 Dişiler:

Doz Uygulama Süresi:
Çiftleşme Günü: *(8)*
Uygulama Yöntemi:
Taşıyıcı/Formülasyon:

Ayıklanan/Ayıklanmayan Yavrular

Araştırma No.
CTD'deki Yeri: Cilt Bölüm

GLP Uyumu:

Günlük Doz (mg/kg)	**0 (Kontrol)**
F_0 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])	*(5)*
Laktasyon Vücut Ağırlığı (%[a])	
Gestasyon Gıda Tüketimi (%[a])	
Laktasyon Gıda Tüketimi (%[a])	
Ortalama Gestasyon Süresi (gün)	
Anormal Doğum	

-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)

0 (Kontrol)

Günlük Doz (mg/kg)

F_1 Yavrular (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
F_1 Erkekler (Sütten kesim sonrası)	Değerlendirilen Yavru Sayısı
	Ölen veya Ölüm Halindeyken Uyutulanların Sayısı
	Klinik Gözlemler
	Nekropsi Gözlemleri
	Vücut Ağırlığı Değişimi[b] (g)
	Gıda Tüketimi (%[c])
	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).

Günlük Doz (mg/kg)		**0 (Kontrol)**
F1 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 Corpora Lutea Sayısı	
	Ortalama İmplantasyon Sayısı	
	Ortalama % Preimplantasyon Kaybı	
F2 Yavrular	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)**
F_1 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)	*Not: Doğal Doğum için Alternatif Format*
	Duyu Fonksiyonu	
	Motor Aktivite	
	Öğrenme ve Bellek	
	Çiftleşmeye Kadar Ortalama Gün Sayısı	
	Sperm Pozitif Dişilerin Sayısı	
	Gebe Dişilerin Sayısı	
	Ortalama Gestasyon Süresi	
	Anormal Doğum	
F_2 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)*

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

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

2.6.7.17 Diğer Toksisite Çalışmaları *(1)* **Test Konusu: *(2)***

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

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

REVİZYON TARİHÇESİ

Revizyon No	Revizyon Tarihi	Gerekçe ve Açıklamalar
01	18.01.2022	
02	18.11.2022	Kılavuz formatında güncelleme gerçekleştirilmiştir.