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

İYİ FARMAKOVİJİLANS UYGULAMALARI (İFU) KILAVUZU MODÜL VI- RİSK YÖNETİMİ SİSTEMLERİ

FVK-KLVZ-06

İlk Versiyon Yürürlük Tarihi	24.06.2015
1. Revizyon Yürürlük Tarihi	11.08.2022
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 3599
e-Posta: tufam@titck.gov.tr İnternet Adresi:
https://www.titck.gov.tr

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

İçindekiler

BÖLÜM I
Giriş.....3
1.1. Terminoloji 3

BÖLÜM II
Yapılar ve süreçler
2.1. Risk yönetiminin esasları.....4
2.2. Risk yönetimi için sorumluluklar.....5
2.3. RYP'nin içeriği ve yapısı 5
2.4. RYP I. Bölüm "İlaç(lar) Hakkında Genel Bilgi" 7
2.5. RYP II. Bölüm "Güvenlilik spesifikasyonu" 8
2.5.1. Jenerik ürünler ve ileri tedavi tıbbi ürünleri için genel hususlar 8
2.5.1.1. Jenerik.....8
2.5.1.2. İleri tedavi tıbbi ürünleri.....8
2.5.2. RYP II. Bölüm, Modül I "Endikasyonların ve hedef popülasyonların epidemiyolojisi" 9
2.5.3. RYP II. Bölüm, Modül II "Güvenlilik spesifikasyonunun klinik dışı bölümü 9
2.5.4. RYP II. Bölüm, Modül III "Klinik araştırmalarda maruziyet" 9
2.5.5. RYP II. Bölüm, Modül IV "Klinik araştırmalarda araştırılmayan popülasyon"...10
2.5.6. RYP II. Bölüm, Modül V "Ruhsatlandırma sonrası deneyim".....11
2.5.7. RYP II. Bölüm, Modül VI "Güvenlilik spesifikasyonuna ilişkin diğer sağlık otoriteleri tarafından istenen ilâve gereklilikler".....11
2.5.8. RYP II. Bölüm, Modül VII "Tanımlanmış ve potansiyel riskler" 11
2.5.8.1. RYP II. Bölüm, Modül VII "İlk RYP sunumunda güvenlilik endişelerinin tanımlanması" alt bölümü 12
2.5.8.1.a. RYP II. Bölüm, Modül VII "Güvenlilik endişeleri listesine dâhil edilmek için önemli kabul edilen riskler" ve "Güvenlilik endişeleri listesine dâhil edilmek için önemli kabul edilmeyen riskler" alt bölümü.....12
2.5.8.2. RYP II. Bölüm, Modül VII "Yeni güvenlilik endişeleri ve yeniden sınıflandırma ile güncellenmiş RYP'nin sunumu" alt bölümü 12
2.5.8.3. RYP II. Bölüm, Modül VII "Önemli tanımlanmış risklerin, önemli potansiyel risklerin ve eksik bilgilerin ayrıntıları" altbölümü 13
2.5.9. RYP II. Bölüm, Modül VIII "Güvenlilik sorunlarının özeti" 13
2.6. RYP III. Bölüm "Farmakovijilans planı (ruhsatlandırma sonrası güvenlilik çalışmaları dâhil)" 13
2.6.1. RYP III. Bölüm "Rutin farmakovijilans faaliyetleri" alt bölümü 14
2.6.1.1. Spesifik advers reaksiyon takip anketleri 14
2.6.1.2. Rutin farmakovijilans faaliyetlerinin diğer biçimleri.....15
2.6.2. RYP III. Bölüm "İlâve farmakovijilans faaliyetleri" alt bölümü.....15
2.6.3. RYP III. Bölüm "İlave farmakovijilans faaliyetlerinin özet tablosu" alt bölümü..15
2.7. RYP IV. Bölüm "Ruhsatlandırma sonrası etkililik çalışmaları için planlar" 16
2.8. RYP V. Bölüm "Risk minimizasyon tedbirleri (risk minimizasyon faaliyetlerinin etkinliğinin değerlendirilmesi dâhil)" 16
2.8.1. RYP V. Bölüm "Risk minimizasyon planı" alt bölümü.....19
2.8.2. RYP V. Bölüm "Risk minimizasyon tedbirlerinin özeti" alt bölümü 19
2.9. RYP VI. Bölüm "Risk yönetimi planının özeti" 19
2.10. RYP VII. Bölüm "Risk yönetim planının ekleri" 20
2.10.1. RYP Ek 1.....20

2.10.2. RYP Ek 2: Planlanan, devam eden ve tamamlanmış farmakovijilans çalışma programının tablo halinde özeti 20
2.10.3. RYP Ek 3: Farmakovijilans planında önerilen, devam eden ve tamamlanmış çalışmalar için protokoller 20
2.10.3.1. Risk RYP Ek 3 - Bölüm A: Farmakovijilans planında, RYP'nin bu güncellenmiş versiyonu ile düzenleyici incelemeye sunulan çalışmaların talep edilen protokolleri 20
2.10.3.2. RYP Ek 3 - Bölüm B: Farmakovijilans planında önceden onaylanmış çalışma protokollerinde talep edilen değişiklikler, RYP'nin bu güncellenmiş versiyonu ile incelenmek üzere yetkili makama başvurulması 20
2.10.3.3. RYP Ek 3 - Bölüm C: Devam eden çalışmalar için önceden kabul edilmiş protokoller ve yetkili makam tarafından gözden geçirilmeyen nihâi protokoller 21
2.10.4. RYP Ek 4: Spesifik advers olay takip formları 21
2.10.5. RYP Ek 5: RYP IV. Bölüm'de önerilen ve devam eden çalışmalar için protokoller 21
2.10.6. RYP Ek 6: Önerilen ilâve risk minimizasyon faaliyetlerinin ayrıntıları 21
2.10.7. RYP Ek 7: Diğer destekleyici veriler (referans materyal dâhil) 21
2.10.8. RYP Ek 8: "Zaman içinde risk yönetimi planında yapılan değişikliklerin özeti" 21
2.11. RYP ile PYRDR arasındaki ilişki 21
2.12. Kalite sistemleri ve kayıt yönetimi 22

BÖLÜM III
Ülkemizdeki durum
3.1. Risk yönetiminin uygulanmasına yönelik yasal temel 23
3.2. Risk yönetimi planının sunulması gereken durumlar 23
3.3. Risk yönetimi planının sunulması 24
3.4. Risk yönetimi planının güncellenmesi 24

BÖLÜM I
Giriş

İlaçlara ruhsat verilirken, belirtilen endikasyon(lar)da yarar/risk dengesinin ruhsat verildiği tarihte hedef popülasyon açısından olumlu olup olmadığına bakılır. Genel olarak, bir tıbbi ürün ile ilişkilendirilen advers reaksiyonun şiddeti, meydana gelme olasılığı, bireysel hastalar ve halk sağlığı üzerindeki etkisi farklılık göstermektedir. Tüm advers reaksiyonlar ve riskler, ilacın ilk ruhsatlandırıldığı zaman tanımlanmamıştır ve ilacın kullanımı ile ilişkili birçok risk sadece ruhsatlandırma sonrasında keşfedilebilir ve tanımlanabilir. Risk yönetim planının (RYP) amacı, bir tıbbi ürünün önemli risklerini belirlemek, karakterize etmek ve en aza indirmek için gerekli olduğu düşünülen risk yönetim sistemini dokümante etmektir. Bu amaçla, RYP şunları içerir:

1. Önemli tanımlanmış ve önemli potansiyel riskler ile eksik bilgiler ve ayrıca hangi güvenlilik endişelerinin proaktif olarak yönetilmesi veya daha fazla çalışılması gerektiğine vurgu yaparak, tıbbi ürünün güvenlilik profilinin tanımlanması veya karakterizasyonu (güvenlilik spesifikasyonu).
2. Klinik olarak ilgili riskleri karakterize etmek, ölçmek ve yeni advers reaksiyonları belirlemek için farmakovijilans faaliyetlerinin planlanması (farmakovijilans planı).
3. Bu faaliyetlerin etkinliğinin değerlendirilmesi de dâhil olmak üzere risk minimizasyon önlemlerinin planlanması ve uygulanması (risk minimizasyon planı).

Bir tıbbi ürünün güvenlilik profiline ilişkin bilgi zamanla arttıkça, RYP de değişecektir.

1.1. Terminoloji

İFU Ek I'de yer alan tanımlar, bu modül için de geçerlidir. Ancak RYP, ruhsatlı tıbbi ürün için risk yönetim faaliyetleriyle ilgili risklere odaklanmalıdır.

RYP, tıbbi ürünün **tanımlanan risklerinden** yalnızca istenmeyen klinik sonuçlara neden olan ve tıbbi üründen kaynaklandığına dair yeterli bilimsel kanıt bulunan riskleri ele almalıdır. Advers reaksiyon raporları; klinik veriler tarafından teyit edilen klinik-dışı bulgular, klinik çalışmalar, epidemiyolojik çalışmalar ve yayınlanmış literatür dâhil olmak üzere spontan veri kaynakları gibi birden fazla kaynaktan elde edilebilir ve endikasyon dışı kullanım, ilaç kullanım hataları veya ilaç etkileşimleri gibi durumlarla da bağlantılı olabilir. Bildirilen advers reaksiyonların tümü, belirli bir terapötik endikasyonda mutlaka ürünün ilgili bir riski olarak değerlendirilmez.

RYP, yalnızca istenmeyen klinik sonuçlara yol açan, tıbbi ürün ile arasında nedensel bir ilişki olasılığından şüphelenmek için bilimsel kanıt bulunan, fakat bu ilişkinin mümkün olduğu sonucuna varmak için de şu anda yeterli kanıt bulunmayan **potansiyel riskleri** ele almalıdır.

RYP, ürünün yarar/risk dengesi üzerinde etkisi olması muhtemel **önemli tanımlanmış risklere** odaklanmalıdır. RYP'ye dâhil edilecek önemli tanımlanmış risk genellikle aşağıdaki özellikleri taşır:

- Farmakovijilans planının bir parçası olarak daha fazla değerlendirme (örn; popülasyonların özellikle risk altında olduğu normal kullanım koşulları altında bu riskin sıklığını, şiddetini, ciddiyetini ve sonucunu araştırmak için).
- Risk minimizasyon faaliyetleri: Ürün bilgilerinde riski en aza indirmek için alınacak belirli klinik aksiyonlar hakkında tavsiyeler (bkz. 2.8.) veya ilâve risk minimizasyon faaliyetleri.

RYP'ye dâhil edilecek **önemli potansiyel riskler**, daha fazla karakterize edildiğinde ve doğrulandığında tıbbi ürünün yarar/risk dengesi üzerinde etkisi olacak önemli potansiyel risklerdir. Olumsuz bir klinik sonucun; endikasyon dışı kullanım, üzerinde çalışılmamış

popülasyonlarda kullanım veya ürünün uzun süreli kullanımından kaynaklanabileceğine dair bilimsel bir gerekçe varsa, advers reaksiyon potansiyel bir risk olarak kabul edilmelidir ve eğer önemli kabul edilirse, önemli bir potansiyel risk olarak güvenlilik endişeleri listesine dâhil edilmelidir. RYP'de yer alan önemli potansiyel riskler, genellikle farmakovijilans planının bir parçası olarak daha fazla değerlendirme gerektirir.

Risk yönetimi planlamasıyla ilgili **eksik bilgiler**, ilacın belli bir öngörülen kullanımı (örn; uzun dönem kullanım) için güvenliliğinin veya güvenlilik profilinin şimdiye kadar karakterize edilenden farklı olup olmadığını belirlemek için yeterli bilgi bulunmayan belirli hasta popülasyonlarında kullanım için güvenliliği hakkındaki bilgi eksikliklerini ifade eder. Verilerin yokluğu (örn; bir popülasyonun klinik çalışmalardan hariç tutulması) otomatik olarak bir güvenlilik sorunu oluşturmaz. Bunun yerine risk yönetimi planlaması, bilinen güvenlilik profilinden farklı olabilecek durumlara odaklanmalıdır. Bu popülasyonun RYP'ye eksik bilgi olarak dâhil edilmesi için bilimsel bir gerekçeye ihtiyaç vardır.

BÖLÜM II
Yapılar ve Süreçler

2.1. Risk yönetiminin esasları

Risk yönetimi sisteminin amacı, belli bir ilacın yararlarının, risklerine mümkün olduğu kadar ağır basmasını sağlamaktır. RYP'nin birincil amacı ve odak noktası, bir tıbbi ürünün yaşam döngüsü boyunca uygun risk yönetimi planlamasıdır. Risk yönetim sistemi, tıbbi ürünün tanımlanmış riskleri, potansiyel riskleri ve ruhsatlandırma sonrası güvenlilik verilerine duyulan ihtiyaç ile orantılı olmalıdır.

RYP, ürünün yaşam döngüsü boyunca güncellenmesi gereken dinamik bir belgedir. Bu, gerektiğinde güvenlilik endişelerinin eklenmesini ve aynı zamanda güvenlilik profili daha da karakterize edildiğinde, güvenlilik endişelerinin kaldırılmasını veya yeniden sınıflandırılmasını içerir.

Bu belgedeki risk sınıflandırmasına ilişkin rehberlik, ürünlerin yaşam döngüsü boyunca RYP'deki güvenlilik endişeleri listesinin azaltılmasını kolaylaştırabilir (ayrıca bkz. 1.1. ve 2.5.8.):

- RYP'nin güvenlilik spesifikasyonu bölümünden önemli potansiyel riskler çıkarılabilir (örn; toplanan bilimsel ve klinik veriler ilk varsayımı desteklemediğinde, birey üzerindeki etkinin beklenenden daha az olduğu gösterildiğinde veya herhangi bir farmakovijilans faaliyetinin riski daha fazla karakterize edebileceğine dair makul bir beklentinin olmaması durumunda) veya bunların 'önemli tanımlanmış riskler' olarak yeniden sınıflandırılması gerektiğinde (örn; eğer bilimsel ve klinik veriler risk ile ilaç arasındaki ilişkiyi güçlendiriyorsa).
- Riskin tam olarak tanımlandığı ve uygun şekilde yönetildiği belirli durumlarda, önemli tanımlanmış riskler güvenlilik spesifikasyonundan çıkarılabilir (örn; önemli ilâve farmakovijilans faaliyeti gerektirmeyen ve uzun zamandır piyasada bulunan ürünler için ve/veya tedavi protokollerine veya klinik kılavuzlar gibi standart klinik uygulamaya tamamen entegre edilmiş spesifik klinik tedbir öneren risk minimizasyon faaliyetleri).
- Ruhsatlandırma öncesi hariç tutulan belirli popülasyonlarda yarar/risk dengesine ilişkin daha fazla bilgi elde etme genel amacı göz önüne alındığında, ürün olgunlaştıkça, yeni veriler elde edildiğinde veya mevcut veya gelecekteki uygulanabilir farmakovijilans faaliyetlerinin, eksik bilgi alanlarına göre ürünün güvenlilik profilini daha fazla karakterize edebileceğine dair makul bir beklenti olmadığında eksik bilgi olarak sınıflandırmanın artık uygun olmayabileceği düşünülmektedir.

Bazı hasta kayıtları (registry) dışında, zaman içinde RYP'deki ilâve farmakovijilans

faaliyetlerinin tamamlanması ve böylece RYP'den çıkarılması beklenmektedir.

İlâve risk minimizasyon faaliyetlerine devam etme ihtiyacı, riski ele almak için spesifik klinik önlemlere yönelik tavsiyeler, standart tedavi protokollerine dâhil olmak gibi rutin uygulamanın bir parçası haline geldiğinde veya risk minimizasyonu değerlendirmesinin etkinliğine ilişkin bulgulara cevap olarak değişebilir (yani, daha etkili faaliyetlerle değiştirilmeleri gerekebilir). Bazı risk minimizasyon faaliyetlerinin tıbbi ürünün ömrü boyunca muhafaza edilmesi gerekir (örn; gebelik önleme programları).

2.2. Risk yönetimi için sorumluluklar

Ülkemizde bir ilacın risk yönetimi planlamasına doğrudan dâhil olan temel organizasyonlar, başvuru/ruhsat sahipleri ve ilaçları ruhsatlandıran yetkili otorite olan Türkiye İlaç ve Tıbbî Cihaz Kurumu'dur.

Başvuru /ruhsat sahibinin sorumlulukları şunlardır:

- Uygun bir risk yönetim sistemine sahip olmak.
- Klinik uygulamada kullanımının ardından ürünün güvenlilik profiline ilişkin bilgi ve anlayışın eleştirel olarak gözden geçirilmesini sağlamak. Ruhsat sahibi, yeni riskler olup olmadığını veya risklerin değişip değişmediğini veya tıbbi ürünlerin yarar/risk dengesinde değişiklik olup olmadığını belirlemek için farmakovijilans verilerini izlemeli ve risk yönetim sistemini ve RYP'yi güncellemelidir. Ürünün güvenlilik profilinin eleştirisel olarak incelenmesi, sürekli bir faaliyettir ve periyodik yarar/risk değerlendirme raporları (PYRDR) (bkz. IFU Kılavuzu Modül III) ile sunulan verileri yansıtır. Ek olarak, ilk ruhsat başvurularının ardından onaylanan ürünlerin ruhsat sahiplerine, güvenlilik endişeleri listesini ve planlanan ve devam eden farmakovijilans ve risk minimizasyon faaliyetlerini gözden geçirme ihtiyacı üzerinde düşünmelerinin tavsiye edildiği iki özel dönüm noktası vardır:
    - (ilk) 5 yıllık ruhsat yenileme ile,
    - İlk 5 yıllık yenilemeyi takip eden ilk PYRDR'nin sunulması gereken zaman diliminde.

2.3. RYP'nin içeriği ve yapısı

RYP, yedi bölümden oluşmaktadır. Sunulan RYP, RYP şablonuna uygun olarak hazırlanmalıdır. Güvenlilik spesifikasyonu bölümü, alt modüllere ayrılmıştır. Bunun sebebi, içeriğin, ilacın özelliklerine göre düzenlenebilmesi içindir. RYP II. bölüm modülleri genellikle ICH-E2E'nin Güvenlilik Spesifikasyonundaki bölüm başlıklarını izler. Modüler yapı, RYP'nin güncellenmesini kolaylaştırmayı amaçlar; ek olarak, belirli durumlarda belirli RYP modüllerini içerik olarak azaltmak mümkün hale gelir. Ancak, RYP'nin ilgili tüm modüllerini ve ekleri içeren tek bir belge olarak sunulması beklenmektedir.

RYP bölüm ve modüllerinin bir özeti, aşağıda sunulmuştur:

Tablo 1. RYP'nin bölüm ve modüllerinin özeti

I. Bölüm: İlaç(lar) hakkında genel bilgi.
II. Bölüm: Güvenlilik spesifikasyonu.
Modül I: Endikasyonların ve hedef popülasyonların epidemiyolojisi.
Modül II: Güvenlilik spesifikasyonunun klinik dışı bölümü.
Modül III: Klinik araştırmalarda maruziyet.
Modül IV: Klinik araştırmalarda araştırılmayan popülasyon.
Modül V: Ruhsatlandırma sonrası deneyim.
Modül VI: Güvenlilik spesifikasyonuna ilişkin diğer sağlık otoriteleri tarafından istenen ilâve gereklilikler.
Modül VII: Tanımlanmış ve potansiyel riskler.
Modül VIII: Güvenlilik sorunlarının özeti.
III.Bölüm: Farmakovijilans planı (ruhsatlandırma sonrası güvenlilik çalışmaları dâhil)
IV.Bölüm: Ruhsatlandırma sonrası etkililik çalışması planları.
V.Bölüm: Riski en aza indirmek için alınan tedbirler
VI.Bölüm: Risk yönetimi planındaki faaliyetlerin özeti.
VII.Bölüm: Ekler.

Özellikle RYP bölüm II'deki bilginin miktarı, tanımlanan risk ve potansiyel risk ile orantılı ve tıbbi ürünün türüne, risklerine ve yaşam döngüsünde nerede bulunduğuna bağlı olmalıdır.

RYP etkin madde bazlı bir belge olduğundan uygun olduğunda, aynı etkin maddeyi içeren tüm ilgili tıbbi ürünlere sahip aynı ruhsat/başvuru sahibinin aynı RYP belgesini sunması tavsiye edilir.

RYP'deki bilgiler ayrıntılı olarak hazırlanmalıdır ancak kilit konulardan dikkâti dağıtan gereksiz metinlerden kaçınılmalıdır. Ancak, bölümlerin PYRDR gibi diğer belgelerle ortak modüller olması amaçlanmadıkça, RYP'deki güvenlilik spesifikasyonları dosyanın başka bir yerinde sunulan verilerin bir kopyası olmamalıdır. Uygulanabilir olduğunda, RYP'deki bilgiler, eCTD'nin diğer modüllerinde sunulan klinik öncesi, klinik ve pazarlama sonrası verilere dayalı olarak tanımlanmış veya beklenen en önemli risklere odaklanan entegre bir genel bakış/tartışma sağlamalıdır. RYP'de yer alan herhangi bir veri, dosyanın diğer bölümleriyle tutarlı olmalıdır. Klinik dışı ve klinik genel bakışların ve özetlerin ilgili bölümlerine bağlantılar veya referanslar dâhil edilmelidir.

Tablo 2'de, RYP modüllerinde yer alan bilgilerin hangi eCTD modüllerine karşılık geldiği gösterilmektedir. eCTD verileri, RYP'yi (örn; ilk ruhsat başvuruları ve büyük varyasyonlar) içeren sunuma veya önceki sunumlarla birlikte dosyada zaten bulunan geçmiş verilere atıfta bulunur.

Tablo 2. RYP modülleri ile CTD arasındaki eşleştirme

RYP	e-CTD
I. Bölüm: İlaç(lar) hakkında genel bilgi	Modül 2.3 Genel Kalite Özeti Modül 3 Kalite
Modül I Endikasyonların ve hedef popülasyonların epidemiyolojisi	Modül 2.5 Klinik Genel Bakış
Modül II Güvenlilik spesifikasyonunun klinik dışı bölümü	Modül 2.4 Klinik Dışı Genel Bakış Modül 2.6 Klinik Dışı Yazılı ve Çizelgeli Özet Modül 4 Klinik Olmayan Raporlar

Modül III Klinik araştırmalarda maruziyet	Modül 2.7 Klinik Özet Modül 5 Klinik Çalışma Raporları
Modül IV Klinik araştırmalarda araştırılmayan popülasyon	Modül 2.5 Klinik Genel Bakış
Modül V Ruhsatlandırma sonrası deneyim	Modül 2.5 Klinik Genel Bakış
Modül VI Güvenlilik spesifikasyonuna ilişkin diğer sağlık otoriteleri tarafından istenen ilâve gereklilikler.	eCTD'de başka bir yerde sunulmayan veriler.
Modül VII Tanımlanmış ve potansiyel riskler	Modül 2.5 Klinik Genel Bakış (yarar risk sonucu dâhil) Modül 2.7 Klinik Özet (KÜB)
Modül VIII Güvenlilik sorunlarının özeti	Modül 2.5 Klinik Genel Bakış Modül 2.7 Klinik Özet
III. Bölüm Farmakovijilans planı (ruhsatlandırma sonrası güvenlilik çalışmaları dâhil)	Modül 2.5 Klinik Genel Bakış Modül 2.7 Klinik Özet
IV. Bölüm Ruhsatlandırma sonrası etkililik çalışması planları	Modül 2.5 Klinik Genel Bakış Modül 2.7 Klinik Özet
V. Bölüm Riski en aza indirmek için alınan tedbirler	Modül 2.5 Klinik Genel Bakış Modül 2.7 Klinik Özet

Yalnızca RYP'de atıfta bulunulan temel literatür RYP ek 7'ye dâhil edilmelidir. Bu, eCTD'nin başka bir yerinde zaten dâhil edilmişse, elektronik bağlantılar veya referanslar biçiminde olmalıdır (bkz. 2.10.).

RYP'nin bölümler ve modüllerinin başlıkları, belirli bir alan içerisinde kapsanması gerekli konular hakkında rehberlik sunar. Bununla birlikte bazı bölümler, tüm ilaçlar için geçerli olmayabilir ve eklenmesi gerekli olup bahsedilmemiş ilâve başlıklar olabilir. RYP, bir ilacın, bilimsel dosyasının bir bölümü olup, bilimsel temellere dayanmalı, tanıtım amacı taşımamalıdır.

RYP'nin kapak sayfasında, RYP belgesi hakkında aşağıdaki idari bilgileri içermelidir:

- Mevcut RYP'nin veri kilit noktası.
- RYP'nin imza tarihi ve versiyon numarası.
- Tüm bölüm ve modüllerin listesi. RYP güncellemeleri için modül versiyon numarası ve onay tarihi (görüş tarihi) bu bölümde tablo haline getirilmelidir. Her modülde yapılacak önemli değişiklikler için, güncellemeyi oluşturma gerekçesine ilişkin üst düzey yorum eklenmelidir.
- Farmakovijilans yetkilisinin imzası belgenin nihâi onaylanmış versiyonuna dâhil edilmelidir.

2.4. RYP I. Bölüm "İlaç(lar) Hakkında Genel Bilgi"

Bu bölüm, idari bilgiyi içeren ve RYP'nin kapsadığı ilaç(lar)ın gözden geçirildiği bir bölümdür. Sunulan bilgiler, devam eden başvuruyla ilgili olarak güncel ve doğru olmalıdır.

Bu bölüm şunları içermelidir:

<u>Etkin madde bilgisi:</u>

- Etkin madde(ler).
- Farmakoterapötik grup(lar) (ATC kodu).
- Başvuru/ruhsat sahibinin ismi.
- RYP'nin atıfta bulunduğu tıbbi ürün(ler).
- İcat edilen isim(ler).
- Aşağıdakileri içeren ilacın kısa tanımı:
    - Kimyasal sınıfı.
    - Etki mekanizmasının özeti.

- Bileşimi hakkında önemli bilgi (örn; biyolojiklerin etkin madde kökeni, aşılar için kalıntılar ya da ilgili adjuvanlar).
- Uygun olduğunda önerilen ürün bilgilerine eCTD bağlantısı.
- Endikasyonlar: mevcut ve önerilen (endikasyon genişletme veya kısıtlama için RYP sunuluyorsa).
- Dozaj (özet bilgi – sadece ana popülasyonla ilişkili; kısa ürün bilgisi 4.2'nin tekrarı olmamalı)
- Farmasötik formlar ve yitilikler.
- İlacın ek izlemeye tabî olup olmadığı hakkında bilgi (ilk ruhsat başvurusu sonucunda veya RYP güncellemeleri ile).

2.5. RYP II. Bölüm "Güvenlilik spesifikasyonu"

Güvenlilik spesifikasyonunun amacı, daha ileri risk yönetimi faaliyetlerine ihtiyaç duyan yönlere odaklanarak, tıbbi ürünün/ürünlerin güvenlilik profili hakkında yeterli bir tartışma sağlamaktır. Bu bölüm, ilacın önemli tanımlanmış risklerinin, önemli potansiyel risklerinin ve eksik bilginin bir özetini içermelidir. Potansiyel olarak risk altındaki popülasyonları (ilacın kullanılması muhtemel olan durumlar, örn; endikasyonunda ve endikasyon dışı kullanımında) ve henüz çözümlenememiş olan ve yarar/risk profilini daha iyi anlamak için ruhsat sonrası dönemde daha fazla araştırma yürütmeyi gerektiren güvenlilik sorunlarını da ele almalıdır. RYP'de güvenlilik spesifikasyonu, farmakovijilans planı ve risk minimizasyon planının temelini oluşturacaktır.

Güvenlilik spesifikasyonu, ICH-E2E'deki güvenlilik spesifikasyonu başlıklarına denk gelen RYP modülleri I-V, VII ve VIII olan sekiz RYP modülünden oluşmaktadır. RYP Modül VI, diğer sağlık otoritelerine sunulması zorunlu ilâve öğeleri içermektedir.

2.5.2'den 2.5.9'a kadar belirtilen unsurlar yalnızca bir rehber niteliğinde olmasına karşın, başvuru /ruhsat sahiplerinin güvenlilik spesifikasyonunu derlerken bu yapıyı takip etmeleri önerilir.

İlk ruhsat başvurusu için özel gereksinimlerin ayrıntıları Bölüm III'te yer almaktadır.

2.5.1. Jenerik ürünler ve ileri tedavi tıbbi ürünleri için genel hususlar

2.5.1.1. Jenerik

Jenerik tıbbi ürünler için beklenti, güvenlilik spesifikasyonunun RYP'nin yürürlükte olduğu referans ürünün veya bir diğer jenerik ürününkiyle aynı olmasıdır. Bu tür ürünler için onaylanmış RYP'ler arasında tutarsızlıklar varsa, başvuru sahibinin ürünleri için en uygun güvenlilik spesifikasyonunu önermesi ve gerekçelendirmesi beklenir. İstisnai olarak, yeni bir jenerik tıbbi ürün için başvuru sahibi, eğer uygun şekilde gerekçelendirirse referans ürünün güvenlilik profilinden farklı olarak yeni güvenlilik sorunu ekleyebilir veya çıkarabilir. (örn; mevcut güvenlilik profiline ilişkin daha güncel bir anlayış olduğunda veya referans ürünle karşılaştırıldığında ürün özelliklerinde farklılıklar olduğunda, örneğin sadece aynı etkin maddeyi içeren bazı ürünlerde bulunan bir eksipiyanla ilişkili bir risk olması durumu).

2.5.1.2. İleri tedavi tıbbi ürünleri

İleri tedavi tıbbi ürünleri genel olarak;

- Somatik hücre tedavisi tıbbî ürünleri,
- Gen tedavisi tıbbî ürünleri,
- Doku mühendisliği ürünlerini içerir.

Bu ürünlerin doğası gereği, canlı donörlere dair riskler ve vektör transmisyonu gibi riskler dâhil olmak üzere, diğer tıbbî ürünler için normalde ilgili olmayan riskler meydana gelebilir.

İleri tedavi tıbbi ürünleri için güvenlilik spesifikasyonu geliştirilirken bu risklerin dikkâte alınması gerekir (bkz. 2.5.8.).

2.5.2. RYP II. Bölüm, Modül I "Endikasyonların ve hedef popülasyonların epidemiyolojisi"

Bu modül insidans, prevalans, hedef hastalığın endikasyonunun sonucunu (tedavi edilmemiş) ve ilgili ko-morbiditeleri içermeli, güvenlilik ve risk yönetiminin değerlendirilmesi için ilgili olduğunda yaş, cinsiyet ve ırk ve/veya etnik köken bazında katmanlandırılmalıdır. Hastalık için risk faktörleri ve mevcut başlıca tedavi seçenekleri de açıklanmalıdır. Vurgu, ülkemizde önerilen endikasyonun epidemiyolojisi üzerinde olmalıdır.

Bu bölüm ayrıca ülkemizde (tedavi edilmemiş) hedef popülasyonda beklenen ilgili advers olayları, bunların sıklığını ve özelliklerini de açıklamalıdır. Metin, olası sinyalleri tahmin etmeye, yorumlamaya ve risk minimizasyonu için fırsatları belirlemeye yardımcı olmalıdır. Metin kısa ve öz tutulmalı ve tanıtım niteliğinde herhangi bir unsur içermemelidir.

2.5.3. RYP II. Bölüm, Modül II "Güvenlilik spesifikasyonunun klinik dışı bölümü"

Önemli klinik dışı güvenlilik bulgularının özeti bu modülde sunulmalıdır. Örneğin;

- Toksisite (akut veya tekrarlayan doz toksisitesi, üreme/gelişim toksisitesi, genotoksisite, karsinojenisite vb. çalışmalardan elde edilen temel konular).
- Güvenlilik farmakoloji (örn; QT aralığının uzaması dâhil kardiyovasküler sistem, sinir sistemi vb.).
- Toksisiteyle ilgili diğer bilgi ve veriler.

Herhangi bir durumun önemli bir klinik dışı güvenlilik bulgusu teşkil edip etmeyeceği ilaca, hedef popülasyona ve benzer bileşikler ya da aynı sınıftan benzer tedavilerden elde edilen deneyimlere göre belirlenmektedir. Önemli toksisite bölgeleri (hedef organ sistemleri) ve ilacın insanlarda kullanımına ilişkin bulguların uygunluğu tartışılmalıdır. Ayrıca ilacın kalitesine ilişkin durumlar güvenlilikle ilintili olduğu takdirde (genotoksik safsızlıklar gibi önemli bilgiler) tartışmaya açılmalıdır. Eğer bir ilacın doğurganlık çağındaki kadınlarda kullanımı amaçlanıyorsa, üreme/gelişim toksisitesine ilişkin verilere açıkça atıfta bulunulması ve söz konusu popülasyon dâhilinde ilacın kullanılmasının doğurabileceği olası sonuçlara değinilmesi gerekmektedir. Klinik dışı güvenliliğe ilişkin bulguların hedef popülasyona yönelik önemli bir potansiyel riske işaret ettiği hallerde, söz konusu durum RYP'nin II. Bölüm, Modül VIII'de güvenlilik sorunu olarak yer almalıdır. Klinik dışı güvenlilik bulgusunun insanlar için ilgili olmadığı durumlarda, kısa bir açıklama yapılması gereklidir, ancak güvenlilik bulgusunun bir güvenlilik sorunu olarak Modül VII ve Modül VIII'e taşınması beklenmemektedir.

Klinik dışı veya klinik verilerin değerlendirilmesine dayalı olarak, ek klinik olmayan çalışmaların garanti edildiği ve farmakovijilans planının bir parçası olması önerildiği takdirde, bu konu burada kısaca tartışılmalıdır.

Bu bölümdeki nihâi sonuçlar, Modül VII'nin içeriği ile uyumlu hale getirilmeli ve herhangi bir güvenlilik endişesi, Modül VIII'e taşınmalıdır.

Bu bölümün içeriği zaman içinde uygunluk açısından değerlendirilmelidir. Ruhsatlandırma sonrasında, bu bölümün yalnızca klinik dışı yeni verilerin güvenlilik endişeleri listesini etkilediğinde güncellenmesi beklenir. Yeterli ilgili pazarlama sonrası deneyim ve kanıt toplandığında artık geçerli olmayan ve/veya teyit edilmemiş klinik dışı veriler temelinde tanımlanan güvenlilik endişeleri, güvenlilik endişeleri listesinden çıkarılabilir.

2.5.4. RYP II. Bölüm, Modül III "Klinik araştırmalarda maruziyet"

Bu RYP modülünde, insan beşeri güvenliliği veri tabanının sınırlamalarını değerlendirmek için, ilk RYP'nin sunulması sırasında veya klinik araştırmalardan yeni

maruziyet verilerine bağlı olarak büyük bir güncelleme (örn; yeni endikasyon) olduğunda klinik araştırmalarda çalışılan hastalara dair özet bilgi uygun formatta (örn; tablolar/grafikler gibi) sunulması gerekmektedir. Bu bölümün içeriği zaman içinde uygunluk açısından değerlendirilmelidir ve önemli klinik çalışma maruziyet verilerinin yokluğunda bu bölümün güncellenmesine gerek yoktur.

Çalışma popülasyonunun büyüklüğü, hem hasta sayısı hem de uygun olduğunda, tıbbi ürüne maruz kalan hasta süresi kullanılarak detaylandırılmalıdır. Bu bulgular aşağıda yer alan uygun kategorilere göre katmanlandırılmalıdır:

- Yaş ve cinsiyet
- Endikasyon
- Doz
- Diğer (risk yönetimi planlaması amaçları için anlamlı bilgiler eklendiğinde (örn; etnik köken)).

Pediyatrik veriler yaşa göre kategorilere ayrılmalıdır (örn; ICH-E11). Bunun yanında yaşlı hastalara ilişkin veriler de 65-74, 75-84 ve 85 ve üstü gibi kategorilere ayrılmalıdır. Açıkça ilişkili olmadığı ve tam olarak gerekçelendirilmediği takdirde, verilerin bireysel çalışmalar şeklinde değil toplu halde (pooled) sunulması gerekmektedir. Bu toplamlar her bir tablo/grafik için sunulmalıdır. Hastaların birden fazla çalışmaya katıldığı hallerde (örn; çalışmayı takiben yürütülen açık etiketli uzatma çalışmaları) hastalar yaş/cinsiyet/etnik köken tablolarına yalnızca bir kez yazılmalıdır. Tablolar arasında toplam hasta sayısına yönelik farklılıklar oluştuğunda, bu durum açıklanmalıdır.

RYP, yeni bir endikasyon, yeni bir farmasötik form veya yeni bir uygulama yoluna ilişkin bir başvuruyla birlikte ibraz edildiğinde, bu başvuruya özgü klinik çalışma verileri, tüm endikasyonlar arasında bir havuzda toplanmasının yanı sıra modülün başlangıcında ayrı olarak sunulmalıdır.

2.5.5. RYP II. Bölüm, Modül IV "Klinik araştırmalarda araştırılmayan popülasyon"

Eksik bilgi kapsamında değerlendirilen popülasyonlar bu RYP modülünde açıklanmalıdır.

Özel popülasyonların düşük maruziyeti veya yokluğu hakkında bilgi (örn; gebeler, emziren kadınlar, böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği veya kalp yetmezliği olan hastalar, ilgili genetik polimorfizmleri olan popülasyonlar, bağışıklığı baskılanmış hastalar ve farklı etnik kökenlerden gelen popülasyonlar) varsa ve uygunsa sağlanmalıdır. Renal, hepatik veya kardiyak bozukluğun derecesi ve mümkün olduğu kadar genetik polimorfizm tipi belirtilmelidir.

Ürünün çalışılmamış popülasyonlarda kullanılması bekleniyorsa ve farklı bir güvenlilik profilinden şüphelenmek için bilimsel bir gerekçe varsa, ancak mevcut bilgiler bu koşullarda kullanımın bir güvenlilik sorunu oluşturup oluşturmayacağını belirlemek için yetersizse, bu durumda bu, RYP'ye eksik bilgi olarak dâhil edilmelidir. Klinik araştırma geliştirme programından hariç tutulan popülasyonlar, yalnızca onaylanmış ve önerilen endikasyonlarla ilgili olduklarında ve bu tür popülasyonlarda kullanımın klinik öneme sahip risklerle ilişkili olabileceği durumlarda eksik bilgi olarak dâhil edilmelidir (yani; "endikasyon dâhilinde" ve bu popülasyonda kullanımın klinik öneme sahip risklerle ilişkili olup olmadığı). Hedef popülasyonlar ile klinik çalışmada ilacı kullanan bireyler arasındaki farklılıklar tartışılırken bilinen dâhil etme/hariç tutma kriterlerinden ziyade çalışmanın yürütüldüğü ortam dolayısıyla bazı farklılıkların görülebileceği unutulmamalıdır (örn; hastane veya genel pratik). Bu tür popülasyonlar eksik bilgi olarak önerildiğinde, RYP Modül IV ayrıca ilgili alt popülasyonlar hakkında bir tartışma içermelidir.

Dışlanan popülasyonlarda kullanımın istenmeyen bir klinik sonuçla ilişkili olduğuna dair kanıt varsa, sonuç önemli (potansiyel) bir risk olarak dâhil edilmelidir.

2.5.6. RYP II. Bölüm, Modül V "Ruhsatlandırma sonrası deneyim"

Ürünün hâlihazırda ruhsatlı olduğu diğer ülkelerde ruhsatlandırma sonrası deneyimlerden veya aynı etkin maddeyi içeren diğer ruhsatlı ürünlerden, aynı ruhsat sahibine ait pazarlama sonrası veriler mevcutsa, veriler bu RYP modülünde tartışılmalıdır.

Yalnızca, risk yönetimi planlaması amaçlarına yardımcı olan, ruhsatlandırma sonrası aşamadaki deneyime ilişkin bir genel bakış sağlamalıdır. PYRDR'den alınan bilgiler kopyalanmamalıdır.

Ek olarak, RYP Modül IV'de bahsi geçen özel popülasyonlardaki kullanımı da dâhil olmak üzere tıbbi ürünün pratikte nasıl kullanıldığına ve endikasyon ve endikasyon dışı kullanımlarına ilişkin tartışma, ilgili olduğunda Modül VII'deki risk tanımlama tartışmasına dâhil edilebilir.

2.5.7. RYP II. Bölüm, Modül VI "Güvenlilik spesifikasyonuna ilişkin diğer sağlık otoriteleri tarafından istenen ilâve gereklilikler"

ICH-E2E'nin gerektirdiği güvenlilik konularına ek olarak, RYP'de aşağıdakiler ele alınmalıdır: yasa dışı amaçlarla kötüye kullanım potansiyeli ve uygun olduğunda, önerilen risk minimizasyon önlemleri, örn; ambalaj boyutunun sınırlandırılması, kontrollü erişim programı, yeşil ve kırmızı reçete gibi özel reçeteler (ayrıca bkz. 2.8.).

2.5.8. RYP II. Bölüm, Modül VII "Tanımlanmış ve potansiyel riskler"

Bu RYP modülü, önemli tanımlanmış ve önemli potansiyel risklerin ve eksik bilgilerin (yani güvenlilik endişelerinin) tanımlanmasına odaklanmalıdır.

Belirli durumlardan/veri kaynaklarından elde edilen aşağıdaki güvenlilik konularının, Modül VII'deki risk tanımlama tartışması için özellikle ilgi çekici olduğu düşünülmektedir ve ürün için risklere yol açtıklarında tartışılmalıdır:

- ***Doz aşımı kaynaklı potansiyel zarar*** gerek kasıtlı gerekse kazara gerçekleşebilen örneğin dar bir terapötik aralığa sahip ilaçlar, doza bağlı toksisite riski yüksek olan ilaçlar ve/veya tedavi edilen popülasyonlarda kastî doz aşımına yönelik yüksek riskin bulunduğu (örn; depresyon) durumlar yer almaktadır. Klinik çalışmalarda doz aşımı dolayısıyla herhangi bir zarar gerçekleştiyse, bu durum açıkça belirtilmelidir. Doz aşımından kaynaklanabilecek önemli riskler ilgili olduğunda RYP Modül VIII'de güvenlilik sorunu olarak yer almalıdır. Ayrıca uygun risk minimizasyon önerileri RYP'nin V. bölümünde belirtilmelidir.
- ***İlaç kullanım hatasından kaynaklanan risklerin ortaya çıkma potansiyeli***, ilaç tedavisi sürecinde hastaya zarar veren veya verme potansiyeli olan istenmeyen bir başarısızlık olarak tanımlanır. Klinik çalışmalar da dâhil olmak üzere ürün geliştirme aşamasında belirlenen önemli risklere yol açan ilaç kullanım hataları tartışılmalı ve bu hataların olası nedenleri ve olası çözümleri hakkında bilgi verilmelidir. Uygulanmasının mümkün olduğu hallerde, nihaî ürün tasarımında tüm bu durumların nasıl ele alındığına ilişkin bir bilgi sunulmalıdır. Pazarlama sonrası dönemde ilaç kullanım hatalarıyla ilgili önemli riskler, güncellenmiş RYP'de tartışılmalı ve hataları sınırlamanın yolları önerilmelidir.
- ***Enfeksiyon ajanlarının bulaşma potansiyeli***, üretim sürecinin doğasından veya üretim sürecine dâhil olan malzemelerden kaynaklanıyor olabilir. Canlı attenüe aşılar için mutasyona uğramış canlı aşı virüsünün bulaşma potansiyeli ve aşının bağışıklığı baskılanmış temaslılarda hastalığa neden olma potansiyeli, önemli potansiyel riskler olarak değerlendirilerek tartışılmalıdır.
- ***Endikasyon dışı kullanım potansiyeli,*** hedef popülasyon ve endikasyon dışı popülasyon arasındaki güvenlilik endişelerinde farklılıklar beklendiğinde, ürünün endikasyon dışı kullanımından kaynaklanan potansiyel riskler güvenlilik spesifikasyonlarına dâhil edilmek üzere dikkâte alınmalıdır.

- ***Farmakolojik sınıfın*** diğer üyelerinde ***ortak olan önemli bir tanımlanmış veya potansiyel*** riskin, ilgili tıbbi ürünle ilgili olarak tanımlanmış veya önemli bir potansiyel risk olduğu düşünülmüyorsa, bunu destekleyecek kanıtlar sunulmalı ve tartışılmalıdır.
- Mevcut tedavilere ve ayrıca hedef popülasyonda yaygın olarak uygulanan tedavi yöntemlerine ilişkin tanımlanmış ve potansiyel ***farmakokinetik ve farmakodinamik etkileşimler***le ilişkili önemli riskler bu bölümde tartışılmalıdır. Etkileşim ve olası mekanizmayı destekleyen kanıtların özeti yapılmalı, farklı endikasyonlar ile farklı popülasyonlarda görülen potansiyel sağlık riskleri tartışmaya sunulmalı, açıklanan riskleri daha da karakterize etmeyi ve en aza indirmeyi planlanmalıdır. Etkileşimlerden kaynaklanan önemli riskler, bir güvenlilik endişesi olarak dâhil edilmelidir.
- ***Gebe ve emziren kadınlarda riskler***, örn; teratojenik risk - doğrudan veya sperm maruziyeti yoluyla: doğum kontrolü önerileri, risk minimizasyon önlemleri olarak kabul edilebilir.
- ***Doğurganlık üzerindeki etki*** - uygun risk minimizasyon önlemleri dikkâte alınmalıdır, örn; doğurganlığın korunmasını öneren rutin risk iletişimi ve/veya ek faaliyetler: erkeklerde sperm dondurarak saklama ve kadınlarda embriyo ve yumurta dondurarak saklama.
- Kullanılmış ürünün atılmasıyla ilgili riskler (örn; içinde etkin madde kalan transdermal flasterler veya radyoaktif diagnostikler).
- Uygulama prosedürüyle ilgili riskler (örn; tıbbi cihazın kullanımıyla ilişkili riskler (uygulanan dozu etkileyen arıza, kompleks uygulamalarda değişkenlik riski)).
- RYP/farmakovijilans faaliyetlerinde değerlendirilmek üzere pediyatrik kullanımla ilişkili olası uzun dönem güvenlilik/etkililik konuları.

İleri tedavi tıbbi ürünlerin RYP'leri için başvuru sahipleri, güvenlilik spesifikasyonlarının hazırlanmasında olası spesifik riskleri de dikkâte almalıdır.

2.5.8.1. RYP II. Bölüm, Modül VII "İlk RYP sunumunda güvenlilik endişelerinin tanımlanması" alt bölümü

Bu RYP bölümü, ilk tanımlanan güvenlilik endişelerini içermelidir. İlk ruhsatlandırma başvurusu sırasında veya ruhsatlandırma (yani daha önce bir RYP'si olmayan ruhsatlı ürünler için) sonrası sunulan ilk RYP sunumunda bu bölüm doldurulmalıdır.

Bu bölümün "kilitlenmesi" ve ilk RYP'nin onaylanmasından sonra değişmemesi beklenmektedir.

2.5.8.1.a. RYP II. Bölüm, Modül VII "Güvenlilik endişeleri listesine dâhil edilmek için önemli kabul edilen riskler" ve "Güvenlilik endişeleri listesine dâhil edilmek için önemli kabul edilmeyen riskler" alt bölümü

Bu RYP bölümünde aşağıdaki bilgiler özetlenmeli ve tartışılmalıdır:

- Risk ciddiyeti.
- Risk sıklığı.
- Risklerin yarar/risk dengesine etkisi.

Güvenlilik endişeleri olarak öne sürülmeyen riskler için bilgiler, güvenlilik endişeleri olarak dâhil edilmeme nedenlerine göre gruplandırılabilir.

2.5.8.2. RYP II. Bölüm, Modül VII "Yeni güvenlilik endişeleri ve yeniden sınıflandırma ile güncellenmiş RYP'nin sunumu" alt bölümü

Ruhsatlandırma sonrası aşamada, ürüne ilişkin yeni tanımlanmış ve potansiyel risklerin dosyanın güvenlilik bölümünde (örn; sinyal değerlendirmesi, periyodik yarar/risk değerlendirmesi ve güvenlilik varyasyon süreçleri) risklerin önemli olarak kabul edilip edilmeyeceği ve RYP'deki güvenlilik spesifikasyonuna eklenip eklenmeyeceğine dair değerlendirme ile birlikte sunulması beklenir. Bu tartışma RYP'de tekrarlanmamalıdır, ancak

herhangi bir yeni önemli tanımlanmış veya potansiyel riskin ayrıntıları 2.5.8.3.'de açıklanan RYP bölümüne dâhil edilmelidir.

Önemli bir tanımlanmış veya potansiyel risk veya eksik bilgi yeniden sınıflandırıldığında veya kaldırıldığında, bu RYP bölümünde güvenlilik verilerine uygun referansla bir gerekçe sunulmalıdır. Bu bölümde yer alan bilgiler, bu talebin formüle edildiği prosedüre atıfta bulunarak, önceki bir düzenleyici talebi açıklayan bir beyan şeklini alabilir.

2.5.8.3. RYP II. Bölüm, Modül VII "Önemli tanımlanmış risklerin, önemli potansiyel risklerin ve eksik bilgilerin ayrıntıları" altbölümü

Birden fazla ilacı kapsayan RYP'lerde ilaçlar arasında önemli farlılıklar varsa (örn; sabit dozlu kombinasyon ürünleri) hangi riskin hangi ilaçla ilişkili olduğunun belirlenmesi uygun olacaktır.

Bu RYP bölümü, ürünün yaşam döngüsünün tüm aşamaları için geçerlidir.

Önemli tanımlanmış risklerin ve önemli potansiyel risk verilerinin sunumu:

- Riskin adı (uygun olduğunda MedDRA terimlerini kullanarak).
- Potansiyel mekanizma.
- Kanıtın kaynağı(ları) ve gücü (yani, nedenselliğin bilimsel temeli).
- Riskin karakterizasyonu: örn; sıklık, mutlak risk, relatif risk, şiddet, geri döndürülebilirlik, uzun dönem sonuçlar, yaşam kalitesi üzerindeki etki.
- Risk faktörleri ve risk grupları (hastaya ait faktörler, doz, risk periyodu, aditif veya sinerjistik faktörler dâhil olmak üzere).
- Önlenebilirlik (yani, riskin öngörülebilirliği; kullanma talimatının kullanılarak genel farkındalık dışında rutin veya ilâve minimizasyon faaliyetleriyle en aza indirilebilecek risk faktörlerinin tanımlanıp tanımlanamadığı; ciddiyeti azaltabilecek erken bir aşamada tespit olasılığı).
- Ürünün yarar/risk dengesi üzerindeki etkisi.
- Halk sağlığı üzerine etkisi (örn; hedef popülasyonun büyüklüğü ve dolayısıyla etkilenen gerçek kişi sayısı ile ilgili mutlak risk veya popülasyon düzeyindeki genel sonuç).

Eksik bilgilerin sunumu:

- Eksik bilgilerin adı (uygun olduğunda MedDRA terimlerini kullanarak).
- Güvenlilik profilinin genel hedef popülasyondan farklı olmasının beklendiğine dair kanıt.
- Daha fazla karakterizasyona ihtiyaç duyan bir popülasyonun tanımı veya uygun olduğu şekilde, üzerinde çalışılmayan popülasyonda beklenen riskin tanımı.

2.5.9. RYP II. Bölüm, Modül VIII "Güvenlilik sorunlarının özeti"

Bu RYP modülünde, aşağıdaki kategorilerde güvenlilik endişeleri listesinin hazırlanması gerekmektedir:

- Önemli tanımlanmış risk.
- Önemli potansiyel risk.
- Eksik bilgi.

2.6. RYP III. Bölüm "Farmakovijilans planı (ruhsatlandırma sonrası güvenlilik çalışmaları dâhil)"

RYP'nin III. bölümündeki farmakovijilans planının amacı, bir genel bakış sunmak ve başvuru sahibi/ruhsat sahibinin güvenlilik spesifikasyonundaki güvenlilik endişelerini nasıl daha fazla karakterize etmeyi planladığını tartışmaktır. Farmakovijilans planı aşağıda yer alan hususlar için yapılandırılmıştır:

- Potansiyel bir riskin tanımlanmış bir risk olarak teyit edilip edilmediğinin veya reddedilip reddedilmediğinin araştırılması.
- Şiddet, sıklık ve risk faktörleri dâhil olmak üzere güvenlilik sorunlarının daha fazla karakterizasyonu.
- Eksik bilgilerin nasıl araştırılacağı.
- Risk minimizasyon önlemlerinin etkinliğini ölçmek.

Farmakovijilans planı risklerin azaltılması, önlenmesi veya hafifletilmesini hedef edinen eylemleri içermez; bunlar RYP'nin V. Bölüm'ünde tartışılmalıdır.

Farmakovijilans planı RYP Modül VIII'de özetlenen güvenlilik spesifikasyonuna odaklanmalı ve ürünün yararları ile riskleri orantılı olmalıdır. Farmakovijilans çalışmalarına ihtiyaç duyulup duyulmadığına veya hangi ilâve farmakovijilans çalışmalarına ihtiyaç duyulduğuna dair Kurum ile başvuru/ruhsat sahiplerinin önceden müzakerede bulunması önerilmektedir.

Farmakovijilans faaliyetleri rutin farmakovijilans faaliyetleri ve ilâve farmakovijilans faaliyetleri olmak üzere ikiye ayrılabilir.

2.6.1. RYP III. Bölüm "Rutin farmakovijilans faaliyetleri" alt bölümü

Rutin farmakovijilans "İlaçların Güvenliliği Hakkında Yönetmelik" ve "İlaçların Güvenliliği Hakkında Yönetmelikte Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik"te yer alan hukuki gereksinimleri karşılamak üzere belirlenmiş olan bir dizi faaliyete işaret etmektedir. Rutin farmakovijilansın bir parçası olan sinyal tespiti, tüm ürünler için yeni risklerin belirlenmesinde önemli bir unsurdur. Farmakovijilans Sistem Ana Dosyası sisteme ve her başvuru/ruhsat sahibinin söz konusu gereksinimleri karşılamak üzere gerçekleştirmekte olduğu süreçlere ilişkin ayrıntıları içermektedir. Bu ayrıntıların RYP dâhilinde ibrazı gerekli değildir.

Kurum, rutin farmakovijilansa (bkz. Modül IV) ilişkin gereksinimlerden farklı olarak spontan olarak bildirilen advers reaksiyonların toplanması, derlenmesi, değerlendirilmesi ve raporlanmasına ilişkin farklı önerilerde bulunabilir. Eğer bu öneriler, advers reaksiyonlara maruz kalan hastalar için normal klinik uygulamanın bir parçasını oluşturan testlerin kayıt altına alınmasını içeriyorsa (yapılandırılmış bir format dâhilinde) bu gereksinimler yine de rutin olarak değerlendirilecektir. Farmakovijilans planının rutin farmakovijilans bölümü Kurumun yapmış olduğu önerileri sağlamaya yönelik olarak başvuru sahibinin rutin farmakovijilans faaliyetlerini nasıl şekillendirdiğini açıklamak üzere kullanılacaktır.

Ancak, öneriler standart klinik uygulamanın dışında, doku veya kan numunelerinin belirli bir laboratuvara sunulmasını da içeriyorsa (örn; antikor testi için) bu durum ilâve bir farmakovijilans faaliyetini teşkil edecektir.

Bu RYP bölümü, advers reaksiyon raporlaması ve sinyal tespitinin ötesinde yalnızca rutin farmakovijilans faaliyetlerini tanımlamalıdır.

2.6.1.1. Spesifik advers reaksiyon takip anketleri

Başvuru/ruhsat sahibinden talep edildiği veya başvuru/ruhsat sahibinin kullanmayı planladığı takdirde, advers reaksiyonlara ilişkin yapılandırılmış bilgilerin elde edilebilmesi için belirli anket formlarının kullanımı rutin farmakovijilans faaliyetleri bölümünde açıklanmalı ve bu formların kopyaları RYP Ek 4'te sunulmalıdır.

Anketlerin formatının özgünlüğüne zarar vermeden önyargı olmaksızın, aynı advers olay için farklı başvuru /ruhsat sahipleri tarafından kullanılan anket(ler)in mümkün olduğunca benzer tutulması halk sağlığı yararınadır. Ancak bu şekilde tutarlı bir mesaj verilmesi, düzenleyici kararlarla ilgili raporların analizi için faydalı verilerin sağlanması ve sağlık mesleği mensuplarının yükünün azaltılması mümkün hale gelir. Bu nedenle, ruhsat sahiplerinin diğer

ruhsat sahiplerinden talep etmeleri halinde anketlerinin içeriğini paylaşmaları şiddetle tavsiye edilir.

2.6.1.2. Rutin farmakovijilans faaliyetlerinin diğer biçimleri

Planlanan diğer rutin farmakovijilans faaliyetlerinin tanımı bu bölümde açıklanmalıdır, örn; gelişmiş pasif sürveyans sisteminin tanımı, gözlemlenene karşı beklenen analizler, ilgili advers olayların kümülatif incelemeleri.

2.6.2. RYP III. Bölüm "İlâve farmakovijilans faaliyetleri" alt bölümü

Başvuru /ruhsat sahibi, bu RYP bölümünde planladığı ilâve farmakovijilans faaliyetlerini, yarar/risk dengesinin daha bilinçli bir şekilde değerlendirilmesine yol açabilecek hangi bilgilerin toplanması beklendiğini detaylandırarak listelemelidir.

İlâve farmakovijilans faaliyetleri klinik olmayan çalışmalar, klinik çalışmalar veya girişimsel olmayan çalışmalardan oluşabilir. Klinik çalışma veya kohort çalışmalarda yer alan hastaların uzun süreli takibi ilacın uzun dönem etkilerine yönelik ek güvence sağlayabilmektedir. Söz konusu faaliyetlerinin gereksinimine ilişkin herhangi bir şüphe duyulduğunda Kuruma danışılması gerekmektedir.

Farmakovijilans planındaki çalışmalar, riskleri tanımlamayı ve karakterize etmeyi, eksik bilgi bulunan alanlarda daha fazla veri toplamayı veya ilâve risk minimizasyon faaliyetlerinin etkinliğini değerlendirmeyi amaçlar. Bu çalışmalar, güvenlilik spesifikasyonunda tanımlanan güvenlilik endişeleriyle ilgili olmalı, uygulanabilir olmalı ve tanıtım niteliğinde herhangi bir unsur içermemelidir.

Farmakovijilans planındaki çalışmalar yürürlükteki ilgili mevzuata göre tasarlanmalı ve yürütülmelidir.

Çalışma protokolleri, yalnızca çalışmalar farmakovijilans planına dâhil edildiğinde ve protokollerin sunulması yetkili makam tarafından talep edildiğinde bir RYP güncellemesine değerlendirme için dâhil edilebilir. Farmakovijilans planındaki çalışmalar için gözden geçirilmiş ve onaylanmış protokoller RYP ek 3 – bölüm C'de (veya elektronik bağlantılar veya eCTD dosyasının diğer bölümünde yer alan protokole referanslar) sağlanmalıdır. Yalnızca bilgi amaçlı sunulan diğer kategori 3 çalışma protokolleri de RYP ek 3 – bölüm C'ye dâhil edilebilir. Nihâi çalışma raporları değerlendirme ve çalışma için yetkili makama sunulduktan sonra tamamlanan çalışmaların protokolleri RYP Ek 3'ten çıkarılmalıdır ve çalışma farmakovijilans planından çıkarılır (bkz. 2.10.3.).

Farmakovijilans planındaki tüm çalışmalar için nihâi çalışma raporunun Kuruma sunulmasına ilişkin kilometre taşları dâhil edilmelidir.

Ruhsat sahipleri, Kurum'a bilimsel tavsiye için ruhsatlandırma sonrası güvenlilik çalışmaları (PASS) protokollerini de sunabilir.

2.6.3. RYP III. Bölüm "İlave farmakovijilans faaliyetlerinin özet tablosu" alt bölümü

Farmakovijilans planı; ilacın kullanımına bağlı olarak oluşan riskleri karakterize etmeye yarayan farmakovijilans faaliyetlerinin tasarlanması olarak tanımlanır. Bu faaliyetlerden bazıları ruhsatlandırma koşulu olarak hem ilacın yarar/risk durumu açısından kilit rol oynadığı için (farmakovijilans planındaki kategori 1 çalışmaları) hem de koşullu veya istisnaî durumlar altında ruhsatlandırma (farmakovijilans planında kategori 2 çalışmaları) bağlamında özel zorunluluk olduğu için uygulanabilir [bkz. Beşeri Tıbbî Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği Dördüncü Bölüm (Koşullu ve İstisnai Durumlarda Ruhsatlandırma)].

Bir güvenlilik sorununu araştırmak veya risk minimizasyon faaliyetlerinin etkinliğini değerlendirmek için RYP'de başka çalışmalar gerekebilir. Farmakovijilans planına dâhil edilen bu tür çalışmalar yasal olarak da uygulanabilir (farmakovijilans planında kategori 3 çalışmaları).

Farmakovijilans planının özet tablosu, farmakovijilans planındaki bir faaliyetin hangi kategoriye girdiği konusunda tüm paydaşlara açıklık getirmelidir (bkz. tablo 3).

Tablo 3. Değişik farmakovijilans faaliyetlerinin özellikleri

	Faaliyetin türü	Farmakovijilans faaliyetlerinin özet tablo kategorisi
Kurum tarafından ruhsatlandırma sonrası çalışma yapılması koşuluyla ruhsat verilmesi halinde.	Girişimsel	1
	Girişimsel olmayan	1
Kurum tarafından ruhsatlandırma sonrası güvenlilik/etkililik çalışmasının istenmiş olması halinde.	Girişimsel	2
	Girişimsel olmayan	2
RYP'de güvenlilik sorununun araştırılmasına veya riskin en aza indirilmesi için yürütülen faaliyetlerin etkinliğinin değerlendirilmesine ihtiyaç duyulması halinde.	Girişimsel	3
	Girişimsel olmayan	3

Jenerik ürünler için, farmakovijilans planı, onaylandığı sırada farmakovijilans araştırmalarına yönelik olağanüstü ihtiyaçları yansıtacaktır. Bazı durumlarda, orijinal ürün için devam eden veya planlanmış PASS'ın jenerik ürünler için de yapılması gerekebilir (örn; kayıtların ister jenerik ister orijinal ürün olsun ilaçla tedavi edilen hastaların çoğunu/tümünü içerecek şekilde olması gerekebilir). Uygun olduğu durumlarda, ruhsat sahipleri ortak PASS yürütmeye teşvik edilir (örn; kayıtlar veya yapılan değerlendirme sonucunda belli bir endikasyonda bir etkin maddeyi içeren tüm ruhsatlı ilaçlar için PASS yapılmasının istenmesi durumunda).

2.7. RYP IV. Bölüm "Ruhsatlandırma sonrası etkililik çalışmaları için planlar"

Bu RYP bölümü, ruhsatlandırma iznine koşul olarak getirilen veya istisnai durumlarda koşullu ruhsatlandırma izni veya ruhsatlandırma izni bağlamında özel yükümlülükler olarak dâhil edildiğinde, ruhsatlandırma sonrası etkililik çalışmalarının (PAES) bir listesini içermelidir. Böyle bir çalışma gerekli değilse, RYP IV. Bölüm boş bırakılabilir.

2.8. RYP V. Bölüm "Risk minimizasyon tedbirleri (risk minimizasyon faaliyetlerinin etkinliğinin değerlendirilmesi dâhil)"

RYP'nin V. bölümü, ilgili güvenlilik endişeleriyle bağlantılı riskleri azaltmak için alınacak risk minimizasyon önlemlerinin ayrıntılarını sağlamalıdır.

Farklı endikasyonları olan veya farklı hedef popülasyonlara hitap eden aynı etkin maddeyi içeren farklı ilaçların her ilaca özgü ayrı risk minimizasyon planlarının olması uygun olacaktır (yani endikasyonlarının farklı tıbbi uzmanlıklara ait olduğu ve ilgili farklı güvenlilik endişelerinin bulunduğu ürünler; risklerin hedef kitleye göre farklılık gösterdiği ürünler; hastalara tıbbi ürün temininde farklı yasal statüye sahip ürünler).

Devam eden risk minimizasyon önlemleri ihtiyacı düzenli aralıklarla gözden geçirilmeli ve risk minimizasyon faaliyetlerinin etkinliği değerlendirilmelidir (bkz. 2.8.). İlâve risk minimizasyon önlemleri hakkında rehberlik ve risk minimizasyon önlemlerinin etkinliğinin değerlendirilmesi, İFU Kılavuz Modül IX ve İFU Kılavuz Modül IX Ek I – Eğitim materyallerinde sağlanmaktadır.

Rutin risk minimizasyon faaliyetleri

Rutin risk minimizasyon faaliyetleri, her ilaca uygulanan faaliyetlerdir. Bunlar;

- Kısa ürün bilgisi (KÜB),
- İç ve dış ambalaj üzerindeki etiketleme
- Kullanma talimatı (KT),
- Ambalaj boyutu,
- İlacın yasal statüsü ile bağlantılıdır.

Formülasyonun kendisi bile ürünün riskini en aza indirmede önemli bir rol oynayabilir.

KÜB ve KT

Sağlık mesleği mensupları ve hastalara ilaçlar hakkında bilgi veren, kontrollü ve standart formata sahip KÜB ve KT, riski minimize etmede önemli bir rol oynarlar.

Her iki materyal de rutin risk minimizasyon önerileri sağlar; ancak, KÜB ve KT'nin sağlayabileceği iki tür mesaj vardır:

- **Rutin risk iletişim mesajları**: genellikle KÜB'ün 4.8 bölümünde veya KT'nin 4. bölümünde bulunur; bu mesajlar sağlık mesleği mensuplarına ve hastalara tıbbi ürünün istenmeyen etkilerini iletir, böylece tedaviye ilişkin bilinçli bir karar verilebilir.
- **Riski ele almak için belirli klinik önlemleri öneren rutin risk minimizasyon faaliyetleri**: genellikle KÜB'ün 4.2 ve 4.4 bölümlerinde bulunur, ancak aynı zamanda 4.1, 4.3, 4.5, 4.6, 4.7 ve 4.9 ve KT'nin 2. ve 3. bölümlerde de bulunabilir; KÜB'deki uyarı ve önlem mesajları ve tavsiyelere örnekler:
  - Tedaviye başlamadan önce bir test yapılması.
  - Tedavi sırasında laboratuvar parametrelerinin izlenmesi.
  - Bulgu ve belirtilerin izlenmesi.
  - Advers olaylar gözlendiğinde veya laboratuvar parametreleri değiştiğinde dozun ayarlanması veya tedavinin durdurulması.
  - Tedavi kesintisinden sonra bir arınma prosedürünün uygulanması.
  - Doğum kontrolü önerilerinin sağlanması.
  - Ürünü alırken başka ilaçların kullanılmasının yasaklanması.
  - Advers olaya neden olabilecek risk faktörlerinin tedavi edilmesi veya önlenmesi.
  - Gecikmiş advers olayları erken evrelerde belirlemek için uzun süreli klinik takibin önerilmesi.

Ambalaj boyutu

Her ambalaj boyutu o ilaç için özel izinle verildiğinden, her ambalajdaki dozaj birimlerinin sayısının planlanması ve mevcut ambalaj boyutlarının aralığının belirlenmesi rutin risk yönetimi faaliyeti olarak değerlendirilebilir. Teoride, dozaj birimlerinin sayısının kontrol edilmesi, hastanın sağlık mesleği mensubunu belli aralıklarla görmesini sağlarken; test uygulama şansını artıracak ve hastanın muayene edilmeksizin geçirdiği zamanın kısalmasına imkân sağlayacaktır.

Doz aşımının veya amaç dışı kullanımın önemli bir risk olduğu düşünülüyorsa ambalaj büyüklüğünün küçük olması yararlı olacaktır.

Yasal statü

Bir ilacın piyasada bulundurulabileceği koşulların kontrol altında tutulması, ilacın kullanımı veya yanlış kullanımıyla ilişkili risklerin azaltılmasını mümkün kılar.

Ruhsat, ilacın tedarik edilmesi ve kullanımıyla ilgili olarak dayatılan şartları ve sınırlamaları ve hatta hangi koşullar altında hastaların kullanımına sunulabileceği ayrıntısını içermelidir. Buna yaygın olarak ilacın "yasal statüsü" denir. Bu genel olarak bir ilacın reçeteye tabî olup olmadığı bilgisini içerir. İlacın nerede uygulanabileceği (örn; bir hastanede) veya kim tarafından reçete edilebileceği (örn; uzman) gibi hususlarda sınırlama da getirebilir.

Reçete ile verilen ilaçlar özel reçeteye tabi ilaçlar ve belirli özel alanlarda kullanılmak üzere kısıtlanmış reçeteye tabi ilaçlar şeklinde sınıflandırılabilir.

Kısıtlanmış reçeteye tabî ilaçlar

İlaca ilk hangi uzman tarafından başlanacağını, idame reçetelerinin kimler tarafından yazılabileceğini, ilacın hangi şartlarda verileceğini ya da kullanılacağını kontrol etmek üzere kullanılabilir. Kısıtlanmış reçetelemeye tabî tutulmak üzere sınıflandırma yapılması düşünüldüğünde, aşağıdaki faktörlerin dikkâte alınması gerekir:

- İlaç, sahip olduğu farmasötik özellikler veya yeniliği nedeniyle ya da halk sağlığı açısından menfaatler gözetilerek; kullanımı sadece bir hastane ortamında takip edilebilecek tedaviler için ayrılabilir.
- İlaç, uygun teşhis donanıma sahip kuruluşlarda veya hastane ortamında teşhis edilmesi gereken durumların tedavisi için kullanılabilir; ancak uygulanması ve takibi başka yerde yapılabilir.
- İlacın, ayaktan tedavide kullanılması öngörülmüştür; ancak kullanımı çok ciddi advers reaksiyonlara neden olabileceğinden, reçetenin bir uzman tarafından yazılmasına ve tedavi süresince özel gözetim yapılmasına gerek vardır.

Özel reçeteye tabî ilaçlar

Özel reçeteye tabî olacak şekilde yapılan sınıflandırmada, aşağıdaki faktörler dikkâte alınmaktadır:

- İlacın, 1961, 1971 ve 1988 tarihli Birleşmiş Milletler Sözleşmeleri gibi uluslararası sözleşmeler kapsamında narkotik, psikotrop veya prekürsör madde olarak sınıflandırılmış bir maddeyi içermesi.
- İlacın yanlış kullanılmasının önemli bir suistimal edilme riski taşıması, bağımlılığa yol açması veya yasadışı amaçla kötüye kullanım riski taşıması.
- İlacın yeniliği veya özellikleri nedeniyle ihtiyati bir tedbir olarak, bir önceki paragrafta belirtilen gruba dâhil olan bir maddeyi içermesi.

İlâve risk minimizasyon faaliyetleri

İlâve risk minimizasyon faaliyetleri, sadece ilacın güvenli ve etkili kullanımı için önerilmelidir. Eğer ilâve risk minimizasyon faaliyetleri önerilirse, bunların neden gerekli olduğunun ayrıntılandırılması ve doğrulanması gereklidir. Bu tür önlemlere devam etme ihtiyacı periyodik olarak gözden geçirilmelidir.

İlgili olduğu durumlarda, ilâve risk minimizasyon faaliyetlerine ilişkin temel mesajlar RYP ek 6 – önerilen ilâve risk minimizasyon faaliyetlerinin ayrıntılarında sağlanmalıdır.

İlâve risk minimizasyon önlemleri hakkında daha fazla rehberlik, İFU Kılavuz Modül IX'da sağlanmaktadır.

Risk minimizasyon faaliyetlerinin etkinliğinin değerlendirilmesi

RYP güncellendiği zaman, ilâve risk minimizasyon faaliyetlerinin etkisini tartışmayı içermelidir.

Risk minimizasyon faaliyetlerini değerlendiren çalışmaların sonuçlarına dair tartışmalar varsa onlar da eklenmelidir. Belirli bir risk minimizasyon stratejisinin etkisiz olduğu veya hastalar ile sağlık sistemi üzerinde aşırı veya gereksiz yüke neden olduğu ispatlanıyorsa, alternatif faaliyetler devreye sokulmalıdır. Ruhsat sahibi, her bir güvenlilik endişesi için, ilâve ya da farklı bir risk minimizasyon faaliyetinin gerekli olup olmadığını veya ilâve risk minimizasyon önlemlerinin kaldırılıp kaldırılamayacağını (örn; risk minimizasyon önlemleri standart klinik uygulamanın bir parçası haline geldiğinde) RYP'de yorumlamalıdır.

Kurum veya diğer düzenleyici yetkili otoriteler tarafından risk minimizasyon faaliyetlerinin etkinliğini değerlendirmek için bir çalışma gerekliyse veya dayatılıyorsa, çalışma RYP'nin III. Bölümündeki farmakovijilans planına dâhil edilmelidir.

Risk minimizasyon faaliyetlerinin etkinliğinin izlenmesine ilişkin rehberlik, İFU Kılavuz Modül IX'da yer almaktadır.

2.8.1. RYP V. Bölüm "Risk minimizasyon planı" alt bölümü

Risk minimizasyon planına ilişkin RYP bölümünde, güvenlilik spesifikasyonundaki her bir güvenlilik sorunu için aşağıdaki bilgiler sağlanmalıdır:

- Sadece KÜB ve KT'ye dâhil edilmesinin öngörüldüğü veya herhangi bir diğer rutin risk minimizasyon faaliyetlerinin teklif edilip edilmediğine ilişkin ayrıntılar dâhil olmak üzere rutin risk minimizasyon faaliyetleri.
- Bireysel hedefler ve neden ihtiyaç duyulduğunun gerekçesi ve bunların etkinliğinin nasıl ölçüleceği dâhil olmak üzere (varsa) ilâve risk minimizasyon faaliyetleri.

2.8.2. RYP V. Bölüm "Risk minimizasyon tedbirlerinin özeti" alt bölümü

Bu bölümde güvenlilik sorunu ile rutin ve ilâve risk minimizasyon faaliyetlerini içeren tablo sunulmalıdır (örn; riskin KÜB'de yer aldığı bölümün numarası ve eğitim materyalleri listesi). Avrupa Birliğinde Risk Yönetim Planının Formatına İlişkin EMA Rehberinde (bkz. Guidance on the format of the risk management plan in the EU) açıklandığı gibi farmakovijilans faaliyetlerinin bir başka özeti eklenmelidir.

2.9. RYP VI. Bölüm "Risk yönetimi planının özeti"

Risk yönetim planının özet bölümü, risk minimizasyon faaliyetleri üzerine spesifik olarak odaklanarak RYP'nin kilit unsurlarını içermelidir. İlgili ilacın güvenlilik spesifikasyonu, potansiyel ve tanımlanmış riskler kadar eksik bilgi ile de ilgili önemli bilgiler içermelidir.

RYP'de önemli değişiklikler olduğunda RYP özeti de güncellenmelidir. Değişiklikler, aşağıdakilerle ilgiliyse önemli kabul edilmelidir:

- Yeni önemli tanımlanmış veya potansiyel riskler veya bir güvenlilik sorunu ile ilgili önemli değişiklikler veya bir güvenlilik sorununun ortadan kalkması.
- Riski ele almak için belirli klinik önlemleri öneren ilâve risk minimizasyon önlemlerinin veya rutin risk minimizasyon faaliyetlerinin dâhil edilmesi veya çıkarılması.
- Farmakovijilans planında önemli değişiklikler (örn; yeni çalışmaların eklenmesi veya devam eden çalışmaların tamamlanması).

RYP özetlerinin hedef kitlesi çok geniştir. Özetin farklı ihtiyaçları karşılayabilmesi için sade bir dil yaklaşımı kullanılarak açık bir şekilde yazılmalı ve sunulmalıdır. Ancak bu, teknik terimlerden kaçınılması gerektiği anlamına gelmez. Belge, amacını ve diğer bilgilerle, özellikle ürün bilgileriyle (örn; KÜB, KT ve etiketleme) nasıl ilişkili olduğunu açıkça anlatılmalıdır.

RYP VI. Bölümün özeti, RYP II. Bölüm Modül VII, VIII ve RYP III., IV. ve V. Bölüm'de sunulan bilgilerle tutarlı olmalı ve aşağıdaki bilgileri içermelidir:

- Tıbbi ürün ve hangi endikasyonda ruhsatlandırıldığı.

- Güvenlilik endişelerinin ve eksik bilgilerin özeti.
- Rutin ve ilâve risk minimizasyon önlemleri.
- İlâve farmakovijilans faaliyetleri.

2.10. RYP VII. Bölüm "Risk yönetim planının ekleri"

Risk yönetim planı mümkünse aşağıda listelenen ekleri içermelidir. RYP birden fazla tıbbi ürün için geçerliyse, genellikle eklerin tüm ürünlerle ilgili olması beklenir. RYP'deki tüm tıbbi ürünler için geçerli olmayan özel hususlar vurgulanmalıdır (örn; Ek 4'teki bir takip formu, yalnızca olayla nedensel olarak bağlantısı olan etkin maddeyi içeren ürünlere uygulanabilir).

2.10.1. RYP Ek 1

RYP'nin Ek 1'i, risk yönetim planının yapılandırılmış elektronik halidir. eCTD'de Ek 1'in sunulması zorunlu değildir. Bu ek RYP belgesinde boş bırakılabilir.

2.10.2. RYP Ek 2: Planlanan, devam eden ve tamamlanmış farmakovijilans çalışma programının tablo halinde özeti

Bu ek, farmakovijilans planına dâhil edilen çalışmaların bir tablosunu (mevcut veya önceki RYP versiyonlarında; kategori 1, 2 ve 3 çalışmalar) aşağıdaki şekilde içermelidir:

- Hedefler, ele alınan güvenlilik endişeleri ve ara ve nihâi sonuçların sunulması için planlanan tarihler dâhil olmak üzere planlı ve devam eden çalışmalar.
- Hedefler, ele alınan güvenlilik endişesi ve sonuçların yetkili makamlara sunulma tarihi (etkin, planlı veya sonuçların sunulmamasının nedenini belirtin) dâhil olmak üzere tamamlanmış çalışmalar.

2.10.3. RYP Ek 3: Farmakovijilans planında önerilen, devam eden ve tamamlanmış çalışmalar için protokoller

Ek 3, yetkili makam tarafından yapılması zorunlu tutulmayan veya talep edilmeyen (yani farmakovijilans planında yer almayan) çalışmaların protokollerini içermemelidir. Bu ek, tam protokol belgeleri yerine, protokollerin yer aldığı eCTD dosyasının diğer modüllerine elektronik bağlantılar veya referanslar içerebilir.

2.10.3.1. RYP Ek 3 - Bölüm A: Farmakovijilans planında, RYP'nin bu güncellenmiş versiyonu ile düzenleyici incelemeye sunulan çalışmaların talep edilen protokolleri

Protokollerin yetkili makam tarafından incelenmek üzere sunulması talep edilmişse ve ruhsat sahibi, RYP sunumuyla aynı prosedür dâhilinde bir çalışma protokolünü değerlendirme için sunmayı seçmişse, bölüm A bu protokolü içermelidir; alternatif olarak, protokol bağımsız bir prosedürde gözden geçirilebilir ve kabul edildikten sonra RYP ek 3 – bölüm C'ye dâhil edilebilir. Protokolün sunulması için izlenecek yol, yetkili makam ile kararlaştırılmalıdır.

2.10.3.2. RYP Ek 3 - Bölüm B: Farmakovijilans planında önceden onaylanmış çalışma protokollerinde talep edilen değişiklikler, RYP'nin bu güncellenmiş versiyonu ile incelenmek üzere yetkili makama başvurulması

Protokol değişikliklerinin yetkili makam tarafından incelenmek üzere sunulması istenmişse ve ruhsat sahibi, çalışma protokolü değişikliğini RYP sunumuyla aynı prosedür dâhilinde değerlendirmeye sunmayı seçerse, bölüm B güncellenmiş protokolü içermelidir; alternatif olarak, protokol değişikliği bağımsız bir prosedürde gözden geçirilebilir ve kabul edildikten sonra RYP ek 3 – bölüm C'ye dâhil edilebilir. Protokolün sunulması için izlenecek yol, yetkili makam ile kararlaştırılmalıdır.

Onaylandıktan sonra, A veya B bölümlerinden gelen protokoller, bir sonraki RYP güncellemesiyle C bölümüne taşınmalıdır.

2.10.3.3. RYP Ek 3 - Bölüm C: Devam eden çalışmalar için önceden kabul edilmiş protokoller ve yetkili makam tarafından gözden geçirilmeyen nihâi protokoller

Devam eden çalışmalar için önceden kararlaştırılan protokoller ve yetkili makam tarafından gözden geçirilmeyen nihâi protokoller, RYP Ek 3'ün bu C bölümüne aşağıdaki şekilde dâhil edilmelidir:

- Yetkili makam tarafından daha önce değerlendirilmiş ve üzerinde anlaşmaya varılmış tam protokoller (yani herhangi bir protokolün yeniden sunulması talep edilmemiştir). Protokollere, protokolün onaylandığı andaki prosedürün adı ve sonucun tarihi eşlik etmelidir. Bu, tam protokol belgeleri yerine, protokollerin daha önce sunulduğu eCTD dosyasının diğer modüllerine elektronik bağlantı veya referans içerebilir.
- Diğer kategori 3 çalışmalarının nihâi protokolleri: Yetkili makamlar tarafından incelenmesi talep edilmeyen ve ruhsat sahibi tarafından yalnızca bilgi amaçlı sunulan protokoller.

Nihâi çalışma raporları değerlendirme için yetkili makama sunulduktan sonra, tamamlanmış çalışmaların protokolleri bu ekten çıkarılmalıdır.

2.10.4. RYP Ek 4: Spesifik advers olay takip formları

Bu ek, belirli güvenlilik endişeleri hakkında ek veri toplamak için ruhsat sahibi tarafından kullanılan tüm takip formlarını içermelidir. Bu ekte yer alan takip formlarının kullanımı, rutin farmakovijilans faaliyetleri olarak RYP'deki farmakovijilans planında detaylandırılmalıdır.

Bu ekte yer alması gereken formlar bazen "olay takip anketi" veya "advers reaksiyon takip formu" olarak bilinir.

2.10.5. RYP Ek 5: RYP IV. Bölüm'de önerilen ve devam eden çalışmalar için protokoller

Bu ek, RYP bölüm IV'e dâhil edilen çalışmalar için, dayatılan bir etkililik çalışmasına yönelik protokollerin zaten dâhil edildiği eCTD dosyasının diğer bölümlerine bağlantılar veya referanslar içermelidir.

2.10.6. RYP Ek 6: Önerilen ilâve risk minimizasyon faaliyetlerinin ayrıntıları

Uygulanabilirse, bu ek, ilâve risk minimizasyon faaliyetlerinin temel mesajlarının önerilen taslağını (ve varsa onaylanmış) içermelidir.

2.10.7. RYP Ek 7: Diğer destekleyici veriler (referans materyal dâhil)

Uygun olduğunda, referans olarak sunulan materyallerin tekrarını önlemek için bu ek, eCTD linklerini veya dosyanın diğer modüllerinde yer alan diğer belgelere referansları içermelidir.

2.10.8. RYP Ek 8: "Zaman içinde risk yönetimi planında yapılan değişikliklerin özeti"

RYP'de yapılan tüm önemli değişikliklerin kronolojik sırayla bir listesi bu ekte sağlanmalıdır. Bu, aşağıdaki durumlarda değişikliklerin kısa bir açıklamasını ve RYP'lerin tarih ve versiyon numarasını içermelidir:

- Güvenlilik endişeleri eklendi, kaldırıldı veya yeniden sınıflandırıldı.
- Farmakovijilans planına çalışmalar eklendi veya çıkarıldı.
- Riskleri ele almak için belirli klinik önlemleri öneren risk minimizasyon faaliyetleri veya ilâve risk minimizasyon faaliyetleri, risk minimizasyon planında değiştirildi.

2.11. RYP ile PYRDR arasındaki ilişki

Güvenlilik izlemi için ruhsatlandırma sonrası birincil farmakovijilans belgeleri, RYP ve PYRDR'dir. Bu belgeler arasında bazı ortak noktalar bulunmasına rağmen, iki belgenin temel amaçları farklıdır ve talep edileceği durumlar her zaman aynı değildir. PYRDR'nin ana hedefi

ruhsatlandırma sonrası yarar/risk değerlendirmesinin retrospektif ve bütünleşik olarak yapılması iken RYP'ninki, ruhsatlandırma öncesi ve sonrası yarar/risk yönetimi ve planlamasıdır. Bu iki belge birbirinin tamamlayıcısıdır.

PYRDR ve RYP bir arada sunulacağı zaman, RYP kendisine eşlik eden PYRDR'nin sonuçlarını yansıtmalıdır. Örn; PYRDR'de yeni bir sinyal tartışılıyorsa ve PYRDR bunun önemli tanımlanmış ya da önemli potansiyel risk olduğu sonucuna varıyorsa, bu risk PYRDR ile birlikte sunulacak olan güncellenmiş RYP'ye bir güvenlilik sorunu olarak dâhil edilmelidir. Farmakovijilans planı ve risk minimizasyon planı ruhsat sahibinin güvenlilik endişelerini derinlemesine inceleme teklifini yansıtacak ve riski en aza indirgeyecek şekilde güncellenmelidir.

Tablo 4. RYP ve PYRDR modülleri benzer bilgileri içermektedir (aynı formatta olmayabilir ve birbirlerinin yerine kullanılamaz.)

RYP bölümü	PYRDR bölümü
II. Bölüm, Modül III – Klinik araştırmalarda maruziyeti	Alt bölüm 5.1 Klinik çalışmalardaki kümülatif maruziyet
II. Bölüm, Modül V – "Ruhsatlandırma sonrası deneyim"	Alt bölüm 5.2 – "Pazarlama sonrası kümülatif ve bildirim dönemine ait hasta maruziyeti"
II. Bölüm, Modül VII – "Tanımlanmış ve potansiyel riskler" ve II. Bölüm, Modül VIII – Güvenlilik sorunlarının özeti	Alt bölüm 16.1 – "Güvenlilik sorunlarının özeti" ve Alt bölüm 16.4 – "Risklerin tanımlanması"
V. Bölüm – "Risk minimizasyon tedbirleri", "Risk minimizasyon faaliyetlerinin etkinliğinin değerlendirilmesi)" bölümü	Alt bölüm 16.5 – "Riski en aza indirme tedbirlerinin etkililiği (ilgili olduğunda)"

2.12. Kalite sistemleri ve kayıt yönetimi

RYP'nin oluşturulması sırasında birçok uzmanın görüşüne yer verilebilir, ancak kalitesi, doğruluğu ve bilimsel bütünlüğüne yönelik nihaî sorumluluk başvuru/ruhsat sahibine aittir. Bu sebeple, farmakovijilans yetkilisi bu konu hakkında bilgi sahibi olmalı ve içerik üzerinde yeterli otoriteye sahip olmalıdır. Ruhsat sahibi, yeni bilgiler elde edildiğinde RYP'nin güncellenmesinden ve Modül IV'de ayrıntılı olarak tanımlanan kalite prensiplerinin uygulanmasından sorumludur. Ruhsat sahibi, RYP'lerin Kuruma sunulma tarihlerinin ve her RYP versiyonu arasındaki anlamlı değişikliklerin kayıtlarını tutmalıdır. Bu kayıtlar (RYP'ler ve RYP içindeki bilgilere yönelik belgeler), uygun nitelikli farmakovijilans denetçileri tarafından yoklama ve denetime tabî tutulabilirler.

BÖLÜM III

Ülkemizdeki Durum

3.1. Risk yönetiminin uygulanmasına yönelik yasal temel

"İlaçların Güvenliliği Hakkında Yönetmelik" ve "İlaçların Güvenliliği Hakkında Yönetmelikte Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik" risk yönetiminin uygulanmasına yönelik yasal temeli oluşturmaktadır.

3.2. Risk yönetimi planının sunulması gereken durumlar

RYP ya da güncellenmiş RYP'nin, bir ilacın yaşam döngüsünün herhangi bir anında (hem ruhsatlandırma öncesi hem de ruhsatlandırma sonrası dönemlerde) sunulması gerekebilir.

a. Ruhsat başvurusu sırasında:

Başvuru sahibinin, aşağıdaki durumlarda Kuruma RYP sunması ve ruhsat işlemleri tamamlanmadan önce onay alması gerekmektedir:

1. Yeni etkin madde içeren ilaç/yeni etkin madde içeren kombine ilaç için başvuru yapılması halinde.
2. Biyoteknolojik ilaç için başvuru yapılması halinde.
3. Biyobenzer ilaç için başvuru yapılması halinde.
4. Orijinal ilaç için ilâve risk minimizasyonu etkinliklerinin gerekliliği tespit edilmiş (talidomid, isotretinoin, rituksimab, bosentan, infliksimab gibi) jenerik ilaçlar/kombine ilaçlar için başvuru yapılması halinde.
5. Ruhsatlandırma sürecinin herhangi bir evresinde ilâve farmakovijilans veya ilâve risk minimizasyon faaliyeti gerektirebilecek bir güvenlilik sorununun tespit edilmesi halinde.
6. Daha önce ruhsat almış yeni etkin madde içeren ilaçlar, biyoteknolojik ilaçlar, biyobenzer ilaçlar ve orijinal ilaç için ilâve risk minimizasyonu etkinliklerinin gerekliliği tespit edilmiş jenerik ilaçlar için;
   - **i.** Güvenlilik endişesi yaratabilecek ve ilâve farmakovijilans veya ilâve risk minimizasyon faaliyeti gerektirebilecek yeni uygulama yolu için başvuru yapılması halinde (örn; ıv uygulaması olan X ilacının sc formu için ruhsat başvurusunda bulunulması durumu),
   - **ii.** Güvenlilik endişesi yaratabilecek ve ilâve farmakovijilans veya ilâve risk minimizasyon faaliyeti gerektirebilecek yeni dozaj formu için başvuru yapılması halinde.

Daha önce ruhsat almış yeni etkin madde içeren ilaçlar, biyoteknolojik ilaçlar, biyobenzer ilaçlar ve orijinal ilaç için ilâve risk minimizasyonu etkinliklerinin gerekliliği tespit edilmiş jenerik ilaçlar için; yeni uygulama yolu ya da yeni dozaj formu için başvuru yapıldığında güvenlilik endişesi yaratabilecek ve ilâve farmakovijilans veya ilâve risk minimizasyon faaliyeti gerektirebilecek yeni bir durum söz konusu değilse RYP sunulmamasının nedenleri CTD Modül 1.8.2'de gerekçeleriyle birlikte açıklanmalıdır. Ancak, daha önce ruhsatlandırılan ilaç için Kurum tarafından risk yönetimi için dayatılan şartlar var ise bu ilaç için de uygulanacağı bilgisi bu yazı içerisinde yer almalıdır.

7. Kurum tarafından istenilmesi halinde.

b. Ruhsatlandırma sonrası:

1. Biyoteknolojik kaynaklı veya biyobenzer ruhsatlı ilaçlar için yeni üretim işlemi kullanılması durumunda.
2. Ruhsatlandırma sonrasında herhangi bir evrede ilâve farmakovijilans veya ilâve risk minimizasyon faaliyeti gerektirebilecek bir güvenlilik sorununun tespit edilmesi halinde.

3. Yeni etkin madde içeren ilaçlar, biyoteknolojik ilaçlar, biyobenzer ilaçlar ve orijinal ilaç için ilâve risk minimizasyonu etkinliklerinin gerekliliği tespit edilmiş jenerik ilaçların ruhsatında aşağıdaki değişikliklerin yapılması durumunda:
   i. Güvenlilik endişesi yaratabilecek ve ilâve farmakovijilans veya risk minimizasyon faaliyeti gerektirebilecek endikasyondaki anlamlı değişiklik: Bir ilacın onaylanmış endikasyonunda/endikasyonlarında, tedavinin hedeflediği yeni popülasyonun, ilacın daha önce ruhsatlandırılmış olduğu popülasyondan temelde farklılık göstermesi durumudur. Bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla aşağıdakileri içermektedir:
   - Yeni bir hastalık alanı.
   - Yeni bir yaş grubu (örn; pediyatrik endikasyon).
   - İkinci basamaktan birinci basamağa geçmesi.
   - Bir onkoloji ilacı için endikasyonda belirtilen eş zamanlı ilacın değişmesi.

Bu maddedeki şartların gerçekleşmediği düşünülüyorsa RYP sunulmamasının nedenleri Farmakovijilans ve Kontrole Tabi Maddeler Dairesi Başkanlığına gerekçeleriyle birlikte açıklanmalıdır.

4. Kurum tarafından istenilmesi halinde.

3.3. Risk yönetimi planının sunulması

"İlaçların Güvenliliği Hakkında Yönetmelik" Madde 22(7), "İlaçların Güvenliliği Hakkında Yönetmelikte Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik" Madde 6 ve bu kılavuz gereğince 15.04.2014 tarih ve sonrasında yapılan ruhsat başvuruları sırasında ve ruhsatlandırma sonrasında Bölüm 3.2'de belirtilen ilaçlar için RYP sunulmalıdır.

Ruhsat başvurusu esnasında Ön Değerlendirme Birimine CTD dosyası sunulurken farmakovijilansa ilişkin bilgiler Modül 1.8'de yer almalıdır. 1.8.1'de farmakovijilans sistemi anlatılırken 1.8.2'de RYP sunulmalıdır. Ön Değerlendirme Biriminden ruhsatlandırma sürecinin başladığına dair yazı alındığında bu yazının bir örneği ile birlikte RYP, Farmakovijilans ve Kontrole Tabi Maddeler Dairesi Başkanlığı Farmakovijilans Risk Yönetimi Birimi'ne de sunulmalıdır. Farmakovijilans Risk Yönetimi Birimi'ne sunum yapılırken, ilaç hakkında genel bilgi, Ülkemizde yürütülen/yürütülecek farmakovijilans faaliyetlerinin özet tablosu ile risk minimizasyon tedbirlerinin özet tablosu üst yazının ekinde yer almalıdır. Eğer global olarak hazırlanmış RYP sunuluyorsa, RYP'de yer alan "Farmakovijilans çalışmaları/faaliyetleri tablosu"na ülkemizde yürütülen/yürütülecek faaliyetlerin yer aldığı sütun ilâve edilmeli (rutin ve ilâve her çalışmanın/faaliyetin ülkemizde yürütülüp yürütülmediği açıkça yazılmalıdır), "Risk minimizasyon faaliyetlerinin özeti tablosu"na ülkemizde yürütülen/yürütülecek faaliyetlerin yer aldığı sütun ilâve edilmelidir [rutin ve ilâve her faaliyetin ülkemizde yürütülüp yürütülmediği açıkça yazılmalı (yürütülmüyorsa gerekçeleriyle birlikte), örneğin rutin faaliyet olarak KÜB'e ilâve söz konusu ise ülkemizdeki KÜB'ün bu ilâveyi içerip içermediğine dair bilgi açıkça yazılmalı ve önerilen/onaylı KÜB metinleri referans gösterilmeli]. Ayrıca ilaçlara ait güncel orijinal KÜB'ler ve varsa önerilen Türkçe KÜB'ler de (Kuruma sunulma tarihleri ve e-takip numaraları belirtilerek) dosyaya ilâve edilmelidir.

Her bir başvuru/ruhsat sahibi için, Kurum tarafından farklı sunumlar istenmediği veya başvuru/ruhsat sahibinin talebi üzerine aynı şekilde karar verildiği takdirde, aynı etkin maddeyi içeren tüm ilaçlar tek bir RYP'ye dâhil edilebilir [İlaçların Güvenliliği Hakkında Yönetmelik Madde 19 (2)].

3.4.Risk yönetimi planının güncellenmesi

"İlaçların Güvenliliği Hakkında Yönetmelikte Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik" Madde 6 gereğince, ruhsat sahibi, risk yönetim planını güncellediğinde, risk yönetim planının

güncellenmiş haline ayrı bir versiyon numarası ve tarih vererek arşivler. Ancak, yapılan güncellemeler ilâve farmakovijilans veya ilâve risk minimizasyon faaliyeti ya da mevcut faaliyetlerde değişiklik gerektiriyorsa güncellenmiş RYP Kuruma derhal sunulmalıdır.

Güncellenmiş RYP, son versiyondan bu yana yapılan değişikliklerin açıklandığı bir tanıtım mektubu ile birlikte temiz ve değişikliklerin izlenebildiği versiyonla sunulmalıdır.

Güncellenmiş RYP aşağıdaki durumlarda sunulmalıdır:

- Kurumun isteği üzerine.
- Yeni bilgi ilacın yarar/risk dengesinde anlamlı bir değişikliğe yol açıyorsa veya önemli bir farmakovijilans ya da risk minimizasyon dönüm noktasına varıldığında.

REVİZYON TARİHÇESİ

Revizyon No	Revizyon Tarihi	Gerekçe ve Açıklamalar
1	11.08.2022	Bu revizyon, kılavuzun başından sonuna kadar büyük değişiklikleri kapsayan bir revizyondur ve genel anlamda aşağıdakileri içerir: - önemli tanımlanmış veya önemli bir potansiyel risk ve eksik bilgi ile ilgili olarak RYP'lerin neye odaklanması gerektiğine dair daha fazla açıklama, - kılavuzda tekrar eden ifadelerin kaldırılması, - diğer kılavuzlarda yer alan mükerrer bilgilerin kaldırılması, - ürünün yaşam döngüsü boyunca RYP'de beklenen değişiklikler hakkında daha fazla rehberlik.
2	15.11.2022	Format güncellendi