

İyi Farmakovijilans Uygulamaları (İFU) Kılavuzu

Modül VI – Risk Yönetimi
Sistemleri

İçindekiler

BÖLÜM I

Giriş

1.1. Giriş	4
------------------	---

BÖLÜM II

Yapılar ve süreçler

2.1. Terminoloji	5
2.2. Risk yönetiminin esasları.....	6
2.3. Bir organizasyon dâhilindeki risk yönetimi için sorumluluklar	7
2.3.1. Başvuru/ruhsat sahipleri.....	7
2.4. Bir risk yönetimi planının amaçları	8
2.5. Risk yönetimi planının yapısı.....	8
2.6. Risk yönetimi planının her bir bölümünün ayrıntılı tanımı	10
2.7. RYP I. Bölüm “İlaç(lar) Hakkında Genel Bilgi”	10
2.8. RYP II. Bölüm “Güvenlilik spesifikasyonu”	11
2.8.1. RYP Modül I “Endikasyonların ve hedef popülasyonların epidemiyolojisi”	12
2.8.2. RYP Modül II “Güvenlilik spesifikasyonunun klinik dışı bölümü”	12
2.8.3. RYP Modül III “Klinik araştırmalarda maruziyet”	13
2.8.4. RYP Modül IV “Klinik araştırmalarda araştırılmayan popülasyon”	13
2.8.5. RYP Modül V “Ruhsatlandırma sonrası deneyim”	15
2.8.5.1. RYP Modül V “İlaç güvenliliği dolayısıyla düzenleyici otorite ve/veya ruhsat sahiplerince alınan önlemler” alt bölümü.....	16
2.8.5.2. RYP Modül V “Ruhsatlandırma sonrası (çalışma dışı) maruziyet” alt bölümü.....	16
2.8.5.3. RYP Modül V “Klinik çalışmalarda incelenmeyen popülasyonlarda ruhsatlandırma sonrası kullanım” alt bölümü.....	16
2.8.5.4. RYP Modül V “Ruhsatlandırma sonrası endikasyon dışı kullanım” alt bölümü.....	17
2.8.5.5. RYP Modül V “Epidemiyolojik çalışma maruziyeti” alt bölümü	17
2.8.6. RYP Modül VI “Güvenlilik spesifikasyonuna ilişkin diğer sağlık otoriteleri tarafından istenen ilâve gereklilikler”	17
2.8.6.1. RYP Modül VI “Doz aşımı kaynaklı potansiyel zarar” alt bölümü.....	17
2.8.6.2. RYP Modül VI “Enfeksiyon ajanlarının bulaşma potansiyeli” alt bölümü	18
2.8.6.3. RYP Modül VI “Yasadışı amaçlarla suistimal potansiyeli” alt bölümü	18
2.8.6.4. RYP Modül VI “İlaç kullanım hatası potansiyeli” alt bölümü.....	18
2.8.6.5. RYP Modül VI “Endikasyon dışı kullanım potansiyeli” alt bölümü	19
2.8.6.6. RYP Modül VI “Spesifik pediyatrik konular” alt bölümü	19
2.8.7. RYP Modül VII “Tanımlanmış ve potansiyel riskler”	20
2.8.7.1. RYP Modül VII “Yeni tanımlanan güvenlilik sorunları” alt bölümü ...	20
2.8.7.2. RYP Modül VII “Güvenlilik endişelerine yol açabilen son çalışma raporları” alt bölümü	20
2.8.7.3. RYP Modül VII “Klinik geliştirme ve ruhsatlandırma sonrası deneyime ilişkin önemli tanımlanmış ve potansiyel risklerin ayrıntıları” alt bölümü	21
2.8.7.4. RYP Modül VII “Gıda-ilaç ve ilaç-ilaç etkileşimleri de dâhil olmak üzere tanımlanmış ve potansiyel etkileşimler” alt bölümü	22
2.8.7.5. RYP Modül VII “Farmakolojik sınıf etkileri” alt bölümü	22

2.8.8. RYP Modül VII “Tanımlanmış ve potansiyel riskler (İleri Tedavi Ürünleri versiyonu)”	23
2.8.8.1. RYP Modül VII “Yeni tanımlanmış güvenlilik sorunları (İleri Tedavi Ürünleri) alt bölümü”	23
2.8.8.2. RYP Modül VII “Güvenlilik sorunlarına ilişkin olarak yakın zamanda yapılan çalışmaların raporları (İleri Tedavi Ürünleri)” alt bölümü.....	23
2.8.8.3. RYP Modül VII “Önemli tanımlanmış ve potansiyel risk ile ilgili ayrıntılar (İleri Tedavi Ürünleri)”alt bölümü	23
2.8.9. RYP Modül VIII “Güvenlilik sorunlarının özeti”	25
2.9. RYP III. Bölüm “Farmakovijilans planı”	26
2.9.1. RYP III. Bölüm “Rutin farmakovijilans faaliyetleri” alt bölümü	26
2.9.2. RYP III. Bölüm “İlave farmakovijilans faaliyetleri” alt bölümü.....	27
2.9.2.1. Ruhsatlandırma sonrası güvenlilik çalışmalarına ilişkin özel durumlar	28
2.9.3. RYP III. Bölüm “İlave farmakovijilans gereksinimleriyle birlikte güvenlilik sorunlarına ilişkin eylem planları” alt bölümü	29
2.9.4. RYP III. Bölüm “İlave farmakovijilans faaliyetlerinin özet tablosu” alt bölümü	29
2.10. RYP IV. Bölüm “Ruhsatlandırma sonrası etkililik çalışmaları için planlar”	31
2.10.1. RYP IV. Bölüm “Mevcut etkililik verilerinin özeti” alt bölümü	31
2.10.2. Ruhsat sonrası etkililik çalışmalarına ilişkin tablolar	32
2.11. RYP V. Bölüm “Risk minimizasyon tedbirleri”	32
2.11.1. RYP V. Bölüm “Rutin risk minimizasyonu” alt bölümü	33
2.11.2. RYP V. Bölüm “İlave risk minimizasyon faaliyetleri” alt bölümü	34
2.11.3. Risk Minimizasyon Plan(lar)ının Formatı	35
2.11.4. RYP V. Bölüm “Risk minimizasyon faaliyetlerinin etkinliğinin değerlendirilmesi” alt bölümü	35
2.11.5. RYP V. Bölüm “Risk minimizasyon tedbirlerinin özeti” alt bölümü	35
2.12. RYP VI. Bölüm “Risk yönetimi planındaki faaliyetlerin özeti”	36
2.12.1. RYP VI. Bölüm “RYP özetinin format ve içeriği” alt bölümü	36
2.12.2. RYP VI. Bölüm “Hastalık epidemiyolojisinin gözden geçirilmesi” alt bölümü	36
2.12.3. RYP VI. Bölüm “Tedavinin yararlarının özeti” alt bölümü	36
2.12.4. RYP VI. Bölüm “Tedavinin yararları ile ilgili bilinmeyenler” alt bölümü. 36	
2.12.5. RYP VI. Bölüm “Güvenlilik sorunlarının özeti” alt bölümü.....	37
2.12.6. RYP VI. Bölüm “Güvenlilik endişesi olan konularda risk minimizasyon faaliyetlerinin özeti” alt bölümü	37
2.12.7. RYP VI. Bölüm “Planlanan ruhsatlandırma sonrası geliştirme planı” alt bölümü	38
2.12.8. RYP VI. Bölüm “Zaman içerisinde risk yönetimi planındaki büyük değişikliklerin özeti” alt bölümü	38
2.13. RYP VII. Bölüm “Ekler”	38
2.14. Risk yönetimi planı ile periyodik yarar/risk değerlendirme raporu arasındaki ilişki	39
2.14.1. Periyodik yarar/risk değerlendirme raporu ile risk yönetimi planı arasındaki ortak modüller	39
2.15. Risk yönetimi planlarının değerlendirme prensipleri.....	40
2.16. Kalite sistemleri ve kayıt yönetimi.....	42

BÖLÜM III

Ülkemizdeki durum

3.1. Risk yönetiminin uygulanmasına yönelik yasal temel	42
3.2. Risk yönetimi planının sunulması gereken durumlar	42
3.3. Risk yönetimi planının sunulması.....	43
3.4. Risk yönetimi planının güncellenmesi	44

BÖLÜM I

Giriş

1.1. Giriş

İlaçların güvenliliği hakkında sahip olunan bilgiler ruhsat verildiği sırada nispeten sınırlıdır. Bunda rol oynayan çeşitli faktörler arasında; klinik araştırmalarda yer alan gönüllü sayısının sınırlı olması, popülasyonun yaş, cinsiyet ve etnik köken yönünden sınırlandırılmış olması, ko-morbiditenin ve birlikte kullanılan ilaçların kısıtlanmış olması, ilaca maruz kalınan sürenin ve takip süresinin nispeten kısa olması ve çok sayıda sonlanımın dikkate alınmasına bağlı istatistiksel sorunlar yaşanıyor olması sayılabilir.

İlaçlara ruhsat verilirken, belirtilen endikasyon(lar)da yarar/risk dengesinin ruhsat verildiği tarihte hedef popülasyon açısından olumlu olup olmadığına bakılır. Tüm gerçek veya potansiyel riskler, ilacın ilk ruhsatlandırıldığı zaman tanımlanmamıştır ve ilacın kullanımı ile ilişkili birçok risk sadece ruhsatlandırma sonrasında keşfedilebilir ve tanımlanabilir. İlacın güvenlilik profilini tanımlamak için yapılması düşünülen farmakovijilans faaliyetleri, ruhsatlandırma öncesi ve sonrasında tespit edilmiş spesifik konulara ve farmakolojik prensiplere dayandırılmalıdır.

Her halükarda, riskin tespit edilmesi ve tanımlanmasının amacı, mümkün olduğunda, riski en aza indirmek veya azaltmaya olanak tanımaktır. Bu nedenle, risk yönetiminin, birbiriyle ilişkili ve tekrarlayıcı üç aşaması vardır:

1. Bilinen ve bilinmeyenler de dâhil olmak üzere ilacın güvenlilik profilinin tanımlanması.
2. Riskleri tanımlamak, yeni riskleri tespit etmek ve ilacın güvenlilik profiliyle ilgili genel bilgiyi artırmak için farmakovijilans faaliyetlerinin planlanması.
3. Riski en aza indirme ve riski azaltma faaliyetlerinin planlanması, uygulanması ve bu faaliyetlerin etkinliğinin değerlendirilmesi.

Ruhsatlandırma sırasında yarar/risk dengesinin değerlendirilmesinde bu yarar ve risklerin tüm hedef popülasyona uygulanacağı varsayımı yapılmıştır. Fakat riskin hedef popülasyonun bütününe kıyasla daha büyük olduğu veya yararın çok fazla olmadığı hasta alt grupları da bulunabilir. Buna ilâve olarak, klinik çalışma şartlarındaki etkililik (efficacy), ilacın günlük tıbbî uygulamadaki gerçek etkililiğini (effectiveness) yansıtmayabilir. Bu sebeple ruhsatlandırma sırasında değerlendirilen bir ilacın yarar/risk dengesi, ruhsatlandırma sonrasında kaçınılmaz olarak değişecektir.

Risk yönetimi, global bir faaliyettir. Fakat endikasyon ve sağlık sistemlerindeki farklılıklar nedeniyle hedef popülasyonlar dünya çapında farklı olabilir. Bu nedenle, risk minimizasyon faaliyetleri, her ülke veya global bölgedeki mevcut sisteme göre yeniden şekillendirilmelidir. Buna ilâve olarak, hastalık prevalansı ve şiddetindeki farklılıklar gibi unsurlar, ilacın yararlarının da bölgeler arasında değişiklik gösterebileceği anlamına gelebilir. Bu nedenle, her ne kadar tümünde ortak olan çekirdek unsurlar bulunsa da, bir ilacın, her bir bölge için farklı versiyonlarda risk yönetimi planı (RYP) olabilir. Örn; ilacın dünyanın neresinde kullanıldığına bakılmaksızın güvenlilik spesifikasyonunun çoğu tüm dünyada aynı olacaktır. Ancak, hastalık epidemiyolojisi (örn; Afrika ile Avrupa) bölgeler arasında değişiklik gösterebilir. Bu nedenle, hedef popülasyona ve endikasyona bağlı olarak daha fazla veya daha az güvenlilik endişeleri yaşanabilir.

Risk yönetimi ilacın ömrü boyunca devam eden bir süreçtir.

Bu kılavuzda değinilen riskler, klinik dışı ve klinik güvenlilikle ilgili risklerdir. Eğer kalite sorunları, ilacın güvenlilik ve/veya etkililiğini değiştiriyor ise bu konu da RYP'deki risklere dâhil edilmelidir. İlacın imha edilmesi belirli bir riski ortaya çıkarıyor (örn; flasterler) ise bu duruma da değinilmelidir.

BÖLÜM II

Yapılar ve Süreçler

2.1. Terminoloji

Tanımlanmış risk

Söz konusu ilaçla ilişkili olduğuna dair yeterli kanıt bulunan istenmeyen olaylardır.

Aşağıda bazı örnekler verilmektedir:

- Klinik dışı çalışmalarda yeterli ölçüde gösterilen ve klinik verilerle de teyit edilen advers reaksiyonlar.
- İyi tasarlanmış klinik çalışmalarda ya da epidemiyolojik çalışmalarda gözlenen ve ilgili parametreler yönünden karşılaştırma grubu ile aradaki farkın büyüklüğünün bir nedensellik ilişkisini düşündürdüğü advers reaksiyonlar.
- İyi belgelenmiş bir dizi spontan raporun düşündürdüğü, nedenselliğin zamansal ilişki ve anafilaktik reaksiyonlar ile uygulama bölgesi reaksiyonlarında olduğu gibi makul bir biyolojik mekanizma ile desteklendiği advers reaksiyonlar.

Kısa ürün bilgilerinin (KÜB) 4.8. bölümünde belirtilen advers reaksiyonlar da tanımlanmış risk olarak kabul edilmektedir. Ancak KÜB’de belirtildiği halde bu ilaçla gerçekleştiği spesifik olarak tanımlanmayan sınıfla ilgili reaksiyonlar bunların dışındadır (bunlar potansiyel risk olarak kabul edilir).

Potansiyel risk

Söz konusu ilaçla ilişkisi açısından şüphe oluşturacak bazı dayanakların bulunduğu, ancak bu ilişkinin henüz teyit edilmediği istenmeyen olaylardır.

Aşağıda bazı örnekler verilmektedir:

- Klinik çalışmalarda gözlenmeyen ya da çözümlenmeyen klinik dışı toksikolojik bulgular.
- Klinik çalışmalarda ya da epidemiyolojik çalışmalarda gözlenen ve ilgili parametreler yönünden karşılaştırma grubu ile aradaki farkın büyüklüğünün bir nedensellik ilişkisi bulunduğu konusunda şüphe doğurduğu, ancak böyle bir ilişki bulunduğunu öne sürmeye yetmediği advers olaylar.
- Spontan advers reaksiyon bildirim sisteminden gelen sinyaller.
- Aynı sınıftaki diğer etkin maddelerle ilişkili olduğu bilinen ya da ilacın özellikleri dikkate alındığında gerçekleşmesi beklenebilecek olaylar.

Eksik bilgi

Güvenlilikle veya belirli hasta popülasyonlarıyla ilgili klinik olarak önemli olabilecek konularda bilginin eksik olmasını ifade eder.

Eksik bilgi örnekleri arasında, incelenmeyen popülasyonlar (örn; gebeler veya ciddi renal bozukluğu olan hastalar) veya büyük ihtimalle endikasyon dışı kullanımın söz konusu olduğu popülasyonlar sayılabilir.

Önemli tanımlanmış risk ve önemli potansiyel risk

İlacın yarar/risk dengesini etkileyebilecek ya da halk sağlığı açısından sonuçlar doğurabilecek tanımlanmış ya da olası risklerdir.

Nelerin önemli risk teşkil ettiği; riskin birey üzerindeki etkisi, ciddiyet derecesi ve halk sağlığına olan etkisi gibi birçok faktöre bağlıdır. Normalde, ürün bilgilerinin kontrendikasyonlar ve uyarılar önlemler bölümünde belirtilen tüm risklerin önemli olduğu düşünülmelidir.

Risk yönetimi sistemi

Bir ilaçla ilgili riskleri tespit etmek, tanımlamak, önlemek ya da en aza indirmek için tasarlanmış ve bu müdahalelerin etkinliğine dair bir değerlendirmeyi de içine alan bir dizi farmakovijilans faaliyeti ve müdahalesidir [İlaçların Güvenliliği Hakkında Yönetmelik Madde 4(1)ö].

Risk yönetimi planı

Risk yönetimi sisteminin ayrıntılı açıklamasıdır [İlaçların Güvenliliği Hakkında Yönetmelik Madde 4(1)ö].

Bu amaçla; RYP söz konusu ilaç(lar)ın güvenlik profilini belirlemeli ve tanımlamalı, söz konusu ilaç(lar)ın güvenlik profilinin daha detaylı tanımlanması için yol göstermeli, ilaç ile ilişkilendirilen riskleri önlemek ya da en aza indirmek için gerekli tedbirleri belgelemeli ve bu çerçevede söz konusu müdahalelerin etkinliğine ilişkin bir değerlendirmeye de yer vermeli ve varsa ruhsat sonrası Kurum tarafından istenilen yükümlülükleri yerine getirmek üzere yaptığı faaliyetleri belgelemelidir.

Risk minimizasyon faaliyeti, risk minimizasyon tedbiri, riski en aza indirme faaliyeti

İlaça maruz kalınmasıyla ilişkilendirilen bir advers reaksiyonun ortaya çıkmasını önleme, meydana gelme olasılığını azaltma ya da oluşursa, şiddetini azaltma amacı taşıyan halk sağlığı müdahaleleridir.

Bu faaliyetler rutin risk minimizasyon faaliyetlerinden (örn; ürün bilgisi gibi) ya da ilâve risk minimizasyon faaliyetlerinden (örn; sağlık mesleği mensuplarıyla ya da hastalarla iletişim/ eğitici materyaller) oluşabilir.

Güvenlilik sorunu, Güvenlilik endişesi

Önemli tanımlanmış risk, önemli potansiyel risk veya eksik bilgilerdir.

Hedef popülasyon (tedavi), Hedef tedavi popülasyonu

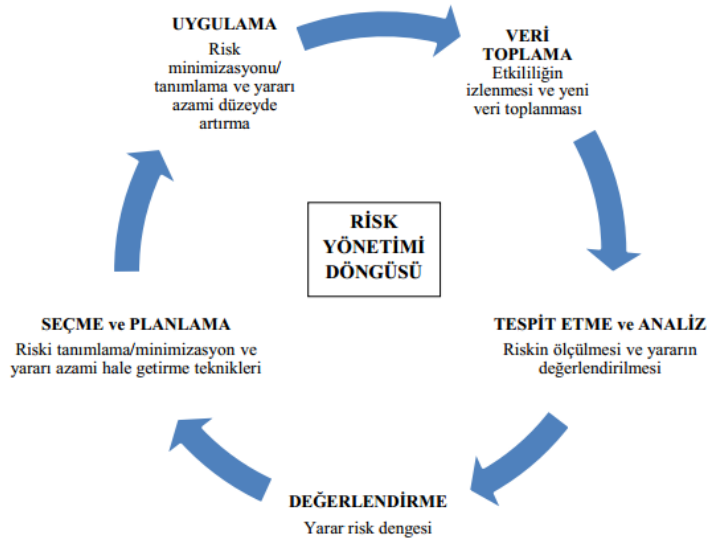
Onaylı ürün bilgilerinde yer alan endikasyon(lar)a ve kontrendikasyonlara uygun olarak, ilaçla tedavi edilebilecek hastalardır.

2.2. Risk yönetiminin esasları

Risk yönetimi sisteminin amacı, belli bir ilacın yararlarının, hem hasta hem de hedef popülasyonun tamamı için risklere mümkün olduğu kadar ağır basmasını sağlamaktır. Bunu başarmanın yolu yararları artırmak veya riskleri azaltmaktan geçer. Her ne kadar birincil amaç ve RYP'nin odağı risk yönetimi olarak kalsa da, etkililik çalışmalarına olan gereksinimin değerlendirilmesi ("Eksik Bilgi" bölümündeki "Güvenlilik Spesifikasyonu" bölümüyle bağlantılı olanlar dâhil) ve gerekli olduğunda bunların RYP'ye entegrasyonu, kaynakların daha etkin kullanılmasına ve risklerin değerlendirilmesine olanak sağlayabilir. Bu nedenle RYP, bu gibi çalışmaların planlanmasını içerir.

Risk yönetiminin esasları, paydaşlar veya ülkeden bağımsız olarak aynıdır (bkz. Şekil 1).

Şekil 1. Risk yönetimi döngüsü



Döngünün her bir basamağı dâhilindeki eylemler ve sorumluluklar, paydaşın, başvuru/ruhsat sahibi, Kurum, sağlık mesleği mensubu veya hasta olmasına göre değişecektir. Diğer paydaşlar da, yarar/risk yönetimine dâhil olabilir, bunlar; hasta organizasyonları, sağlık ekonomistleri, sağlık otoriteleri, ulusal güvenlik organizasyonları, çevre danışmanları ve iş sağlığı uzmanları olabilir fakat rolleri genellikle az ve ana paydaşlarınıki tamamlayıcıdır.

2.3. Bir organizasyon dâhilindeki 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.

2.3.1. Başvuru/ruhsat sahipleri

Başvuru/ruhsat sahibi, ilaçların risk yönetimi ile ilgili olarak aşağıdakilerden sorumludur:

- İlaçların risklerini sürekli olarak, ilgili mevzuat ve bunun sonucu olan raporlarla uyumlu olarak izlediğini Kuruma garanti etmek.
- İlacın risklerini en aza indirmek, ilaçlarıyla ilişkili olarak oluşturulan tüm bilgilerin doğruluğunu garanti etmek, yeni bilgi mevcut olduğu zaman aktif olarak güncelleme yapmak ve derhal iletişime geçmek de dâhil olmak üzere ilacın yararlarını maksimuma çıkarmak için uygun tüm aksiyonları almak.

Risk yönetimi için birincil belge ve sürecin, mevzuata uygunlukla beraber "Farmakovijilans Planlaması Hakkındaki Uluslararası Harmonizasyon Konferansı (ICH) Kılavuzu E2E"deki prensiplere de bağlı kalması gerekmektedir. ICH-E2E, bir RYP'nin iki ana kısmını tanımlar: güvenlik spesifikasyonu ve farmakovijilans planı. Söz konusu kılavuz risk minimizasyonunu içermemektedir. Fakat ICH-E2E geliştirmesi sırasında, risk minimizasyonunun, risk yönetimi planının tamamlayıcı bir kısmı olduğu kabul edilmiştir. Güvenlik spesifikasyonu ve farmakovijilans planının nasıl RYP'ye entegre edildiğine dair ayrıntılar ve ayrıntılı yapı ve format, 2.5 ila 2.7 arasında sunulmuştur.

Bir RYP'nin hazırlanması, bir organizasyon dâhilinde ve/veya dışında farklı uzmanların görüşlerini gerektirebilmektedir. Güvenlik spesifikasyonunun hazırlanması, toksikologların, klinik farmakologların, klinik konularda araştırma yapan hekimlerin,

farmakoepidemiologların ve farmakovijilans konusunda uzmanlaşmış kişilerin katılımını gerektirebilir. Farmakovijilans planı için gerekli görüş, güvenilirlik spesifikasyonunda tanımlanan güvenilirlik endişelerine ve bunlarla ilgili planlanan faaliyetlere bağlı olarak bu uzmanların herhangi birini gerektirebilir. Risk minimizasyon faaliyetlerinin tasarımı, iletişim konusunda uzmanlaşmış kişilerin ve uygun olduğu durumlarda hasta ve/veya sağlık mesleği mensuplarının katılımı ile gerçekleştirilmelidir. RYP, esas olarak bir farmakovijilans belgesi olduğu için, ideal olarak, bunun hazırlanmasının, firma yapısına göre, farmakovijilans veya ruhsatlandırma bölümlerindeki uygun farmakovijilans eğitimi almış personel tarafından yönetilmesi gerekmektedir. RYP'yi kimin hazırladığına bakılmaksızın, RYP'nin içerik ve doğruluğunun sorumluluğu, firma dâhilindeki uygun bilimsel geçmişe sahip birinin gözetiminde olduğunu güvence altına alması gereken başvuru/ruhsat sahibininindir.

2.4. Bir risk yönetimi planının amaçları

RYP aşağıdakileri öğeleri içermelidir:

- İlgili ilaçların güvenilirlik profilini tespit etmek veya tanımlamak.
- İlgili ilaçların güvenilirlik profilini daha iyi nasıl tanımlanacağını belirtmek.
- İlaçla ilgili riskleri önlemek veya en aza indirmek için alınacak tedbirleri ve bu tedbirlerin etkinliğinin değerlendirilmesi için yapılan işlemleri belgelemek.
- Ruhsatlandırmanın bir koşulu olarak zorunlu kılınan ruhsat sonrası yükümlülükleri belgelemek.

Bir RYP'nin aşağıdakileri de karşılaması gerekir:

- İlgili ilaçların güvenilirlik profili hakkında bilinen ve bilinmeyenleri tanımlamak.
- Klinik çalışma popülasyonunda gösterilen etkililiğin, günlük tıbbi uygulamada geniş hedef popülasyonlarda kullanıldığı zaman görülme derecesinin kesinliğini belirtmek ve ruhsatlandırma sonrası dönemde etkililik çalışması gerekip gerekmediğini belgelemek.
- Risk minimizasyon tedbirlerinin etkinliğinin nasıl değerlendirileceğine dair bir açıklamaya yer vermek.

RYP, ilaçların yaşam döngüleri boyunca güncellenmesi gereken dinamik, bağımsız bir belgedir. Ancak bazı modüller Periyodik Yarar/Risk Değerlendirme Raporu (PYRDR) hazırlamak için de kullanılabilir (bkz. 2.14.).

2.5. Risk yönetimi planının yapısı

RYP, yedi bölümden oluşmaktadır. RYP'nin bazı bölümleri, özellikle de güvenilirlik spesifikasyonu bölümü, alt modüllere ayrılmıştır. Bunun sebebi, içeriğin, ilacın özelliklerine göre düzenlenebilmesi ve modüllerin, diğer belgelere eklenebilmesi/çıkarılabilmesi veya tekrar kullanılabilmesine olanak sağlaması içindir (örn; PYRDR'ler). RYP II. bölüm modülleri genellikle ICH-E2E'nin Güvenlilik Spesifikasyonundaki bölüm başlıklarını izlerken RYP'nin III. Bölümü, Farmakovijilans Planını takip eder. Eğer birkaç ilaçta aynı etkin madde var ise; endikasyonlar, formülasyonlar ve hedef popülasyonları arasındaki farklılıklar, RYP'nin ilgili bölümlerinin modüller ve/veya bölümlere bölünmesiyle benzer bir şekilde yerleştirilir. Modüler yapı, RYP'nin kolayca güncellenebileceği anlamına da gelmektedir. İlaç olgunlaştıkça, bazı RYP modülleri veya bölümlerini değiştirmek gerekmez. Bu RYP modülleri, etkin bir şekilde yeni verilerin eklenmesi gerektiği zamana kadar "kilitlenebilir". Ayrıca, bazı RYP modülleri, belirli durumlarda oluşturulmayabilir (bkz. 3.3.1.).

RYP bölüm ve modüllerinin bir özeti, aşağıda sunulmuştur:

Şekil 2. 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
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.

Bir RYP birden fazla ilacı ilgilendirdiğinde, RYP'nin VI. Bölümü her bir ilaç için ayrıca hazırlanmalıdır.

RYP'yi değerlendiren uzmanların sunulan konuları anlayabilmesi için bilgi yeterince ayrıntılı olarak sunulmalıdır. Bu kılavuzda özellikle belirtilmedikçe, dosyanın diğer modüllerine olan çapraz referanslardan kaçınılmalıdır. CTD'de sunulan bilgi ile RYP arasında tutarlılığa yardımcı olmak için, aşağıdaki tablo, RYP için özetlenen CTD'deki bilginin yerini belirtmektedir:

Tablo 1. RYP modülleri ile CTD arasındaki eşleştirme

RYP	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 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	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

RYP’de referans gösterilen literatür kopyaları, RYP ek 12’ye eklenmelidir.

2.6. Risk yönetimi planının her bir bölümünün ayrıntılı tanımı

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, promosyonel amaçlar taşımamalıdır.

Somatik hücre tedavisi tıbbî ürünleri, gen tedavisi tıbbî ürünleri, doku mühendisliği ürünleri, kombine ileri tedavi ürünleri sınıflarındaki, Avrupa Birliği’nde merkezi ruhsata tabî ileri tedavi ürünleri ve allogreftler (insan kaynaklı allojenik greftler) gibi, alanında özel ve yeni olan doku ve hücre kaynaklı ürünlerinin uygulanmasıyla birlikte, bu ürünlerin doğasına bağlı olarak, canlı ve ölü donörlere dair riskler ve vektör transmisyonu gibi riskler dâhil olmak üzere, diğer tıbbî ürünler için normalde göz önünde bulundurulmayan riskler meydana gelebilir. Bu nedenle, ek risklerin değerlendirilmesinde daha fazla esneklik sağlanması bakımından, RYP Modül VII *Tanımlanmış ve potansiyel riskler* yerine ileri tedavi ürünleri için RYP Modül VII *Tanımlanmış ve potansiyel riskler* [İleri Tedavi Ürünleri] bölümü gelmelidir.

2.7. RYP I. Bölüm “İlaç(lar) Hakkında Genel Bilgi”

Bu bölüm, idari bilgiyi içeren ve RYP’nin kapsadığı ilaç(lar)ın gözden geçirildiği bir bölümdür.

Bu bölüm şunları içermelidir:

Etkin madde bilgisi:

- Etkin madde(ler).
- Farmakoterapötik grup(lar) (ATC kodu).
- Başvuru/ruhsat sahibinin ismi.
- Dünyada ilk ruhsat aldığı tarih ve ülke (uygulanabilir ise).
- Dünyada ilk piyasaya çıktığı tarih ve ülke (uygulanabilir ise).
- RYP’nin referans gösterdiği ilaçların sayısı.

RYP’deki idari bilgi:

- Mevcut RYP’nin veri kilit noktası.
- Başvuru tarihi ve versiyon numarası.
- RYP’nin tüm bölümleri/modüllerinin son (güncellendiği ve) başvurulduğu tarih ve versiyonu ile RYP’nin tüm bölüm ve modüllerinin listesi.

ve

RYP’ye dâhil edilen her bir ilaç için:

- İcat edilen isim(ler).
- Aşağıdakileri içeren ilacın kısa tanımı:
 - Kimyasal sınıfı.
 - Etki mekanizmasının özeti.

- Bileşimi hakkında önemli bilgi (örn; biyolojiklerin etkin madde kökeni, aşılarda için kalıntılar ya da ilgili adjuvanlar).
- Endikasyonlar:
 - Mevcut
 - Önerilen
- Dozaj:
 - Mevcut
 - Önerilen
- Farmasötik formlar ve yitilikler:
 - Mevcut
 - Önerilen
- İlacın ek izlemeye tabî olup olmadığı hakkında bilgi.

2.8. RYP II. Bölüm “Güvenlilik spesifikasyonu”

Güvenlilik spesifikasyonunun amacı, ilaçların güvenlik profiline bir özetini sunmak olup ilaçlar hakkında bilinen ve bilinmeyenleri içermelidir. Bu bölüm, ilacın önemli tanımlanmış risklerinin, önemli potansiyel risklerinin ve eksik bilginin bir özetini içermelidir.

Eksik bilgi, güvenlikle veya belirli hasta popülasyonlarıyla ilgili klinik olarak önemli olabilecek konularda bilginin eksik olmasını ifade eder. Potansiyel olarak risk altındaki popülasyonları (ilacın kullanılması muhtemel olan durumlar, örn; endikasyonunda ve endikasyon dışı kullanımında) ve henüz çözümlenememiş olan ve yarar/risk profiline daha iyi anlamak için ruhsat sonrası dönemde daha fazla araştırma yürütmeyi gerektiren güvenlik sorunlarını da ele almalıdır. RYP’de, güvenlik spesifikasyonu, farmakovijilans planı ve risk minimizasyon planının temelini oluşturacaktır.

Güvenlilik spesifikasyonu, ICH-E2E’deki güvenlik 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.

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.

RYP modülleri III–V, ICH-E2E güvenlik spesifikasyonunun “Beşeri güvenlik veri tabanının kısıtlamaları” kısmını oluşturmaktadır ve bunlarla beraber RYP modülleri I ve VII’nin ilâvesi ise güvenlik spesifikasyonunun klinik kısmını oluşturmaktadır. Her ne kadar başlıklar herhangi bir bölgeye uygulanabilir ise de, RYP modülleri VI ile VII’nin İleri Tedavi Ürünleri versiyonu, AB’ye ve Ülkemize özgüdür.

Güvenlilik spesifikasyonunu oluştururken başvuru/ruhsat sahibinin aşağıdaki içerik yapısına uymaları gerekmektedir. Burada verilen güvenlik spesifikasyonu öğeleri yol gösterme amaçlıdır. Güvenlilik spesifikasyonunda ilacın niteliğine ve geliştirme programına bağlı olarak ek öğeler de yer alabilir. Dâhil edilmesi gerekli olabilecek öğeler şunları içerir:

- İlacın güvenlik ve etkililiği ile ilgili ise kalite konuları.
- Geride kalan etkin madde nedeniyle belirli bir risk ortaya çıkaran ilacın imha edilmesi (örn; flasterler).

- Yenilikçi farmasötik formlar.
- Bir tıbbî cihaz ile birlikte kullanım.

2.8.1. RYP Modül I “Endikasyonların ve hedef popülasyonların epidemiyolojisi”

Endikasyonların epidemiyolojisi tartışılmalıdır. Bu tartışma insidans, prevalans, mortalite ve ilgili ko-morbiditeleri içermeli ve mümkünse yaş, cinsiyet ve ırk ve/veya etnik köken bazında katmanlandırılmalıdır. Endikasyonların epidemiyolojisi bölgeler arasında değişiklik gösterdiğinden mümkün olduğunda değişik bölgelerde epidemiyolojide görülen farklılıklar tartışılmalı ancak odak noktasını ilacın Türkiye’deki endikasyonunun epidemiyolojisi oluşturmalarıdır.

Hedef popülasyondaki önemli ko-morbiditelere ilişkin bilgiler sunulmalıdır. Örn; prostat kanserini tedavi etmeyi amaçlayan bir ilaç söz konusu olduğunda, hedef popülasyonu, 50 yaş üzeri erkek hastaların oluşturması beklenmektedir. Ancak 50 yaş üzeri erkeklerin miyokard enfarktüs geçirme riski taşıdığı da bilinmektedir. Dolayısıyla bir ilacın miyokard enfarktüsü riskini artırıp artırmadığını tespit edebilmek için, prostat kanseri bulunan hastalarda (ideal olan) veya söz konusu ilacı kullanmayan erkekler arasında kaç tane miyokard enfarktüs olgusunun görülebileceğini bilmek önem taşımaktadır. Hastalığın kendisinin belirli bir advers olayın görülme riskini artırdığı durumlarda, hedef popülasyondaki riskin genel popülasyondaki aynı yaş/cinsiyet grubuyla karşılaştırmalı olarak belirlenmesi önem arz etmektedir.

RYP ilacın hedeflenen amacı ve ilacın etkisine yönelik bir ibare (örn; hastalığın önlenmesini mi, bir duruma bağlı olarak oluşabilecek ciddi sonuçların önlenmesini mi veya kronik bir hastalığın ilerlemesinin önüne geçilmesini mi amaçlamaktadır gibi) içermelidir.

2.8.2. RYP Modül II “Güvenlilik spesifikasyonunun klinik dışı bölümü”

Önemli klinik dışı güvenlilik bulguları bu modülde sunulmalıdır. Örn;

- Toksikite (tekrarlayan doz toksisitesi, üreme/gelişim toksisitesi, nefrotoksikite, hepatotoksikite, genotoksikite, karsinojenisite vb. çalışmalardan elde edilen temel konular).
- Genel farmakoloji (örn; QT aralığının uzaması dâhil kardiyovasküler sistem, sinir sistemi vb.).
- İlaç etkileşimleri.
- Toksikiteyle ilgili diğer bilgi ve veriler.

Herhangi bir durumun önemli bir güvenlilik bulgusu teşkil edip etmeyeceği ilaca, hedef popülasyona ve benzer bileşikler ya da aynı sınıftan benzer tedavilerden elde edilen deneyimlere göre belirlenmektedir. Önemli toksikite bölgeleri (hedef organ sistemleri) ve ilacın insanlarda kullanımına ilişkin bulguların uygunluğu tartışılmalıdır. Ayrıca ilacın kalitesine ilişkin durumlar güvenlilikle ilintili olduğu takdirde (etkin maddeye veya safsızlığına ilişkin 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 riske işaret ettiği hallerde, söz konusu durum RYP’nin VIII. modülünde güvenlilik sorunu olarak yer almalıdır.

Eğer endikasyon ve hedef popülasyona bağlı olarak, ilacın özel popülasyonlarda kullanımı öngörülüyorsa, özel klinik-dışı veri ihtiyacının bulunup bulunmadığı dikkate alınmalıdır.

2.8.3. RYP Modül III “Klinik araştırmalarda maruziyet”

Beşeri güvenlilik veri tabanının kısıtlılıklarının değerlendirilebilmesi için, klinik araştırmalara katılan hastalara ilişkin veriler sağlanmalıdır. Bu verilerin mümkün olan en uygun formatta (rn; tablolar/grafikler gibi) sunulması gerekmektedir. Çalışma popülasyonun boyutu, hasta sayısı ve uygun olan hallerde hastaların ilaca maruz kaldıkları süre (hasta-yıl, hasta-ay) kullanılarak ayrıntılı olarak açıklanmalıdır. Bu bulgular uygun kategorilere ve aynı zamanda çalışmanın türüne (yalnızca randomize kr çalışma popülasyonu, tüm klinik çalışma popülasyonları gibi) göre de katmanlandırılmalıdır. Bu katmanların:

- Yaş ve cinsiyet.
- Endikasyon.
- Doz.
- Etnik köken (ayrıca bkz. 2.8.4) içermesi gerekmektedir.

Maruziyet süresi, hasta sayısının zamana göre grafiği çizilerek ya da cetvel formatında sunulmalıdır.

Uygun olduğu takdirde özel popülasyonların ilaca maruziyetine dair bilgi (gebe, emziren kadınlar, böbrek, karaciğer ve kalp yetmezliği bulunanlar, ilgili genetik polimorfizmleri bulunan alt popülasyonlar, bağışıklık sistemi baskılanmış hastalar) sunulmalıdır. Böbrek, karaciğer ve kalp yetmezliğinin derecesi genetik polimorfizmlerde olduğu gibi belirtilmelidir.

Yukarıda belirtilen kategoriler yalnızca bir öneri niteliği taşımakta olup tablo ve grafiklerin ilaca göre ayarlanması gerekmektedir. rn; tek bir endikasyonun çalışıldığı ilaçlar için, endikasyon tek başına yeterli bir katmanlama teşkil etmeyecek olup ilacın verilif yolu, bağışıklık kazandırma/kr sayısı veya tekrarlanan ilaç uygulamaları, eklenmesi gereken önemli kategorileri oluşturabilir.

Yaşa ilişkin veriler sunulurken, hedef popülasyonla ilişkili kategorilerin seçilmesi gerekmektedir. Klinik olarak anlamlı olmayan 65 yaş altı ve 65 yaş üstü gibi oldukça geniş yapay blmlenmelerden kaçınılmalıdır. Pedyatrik veriler kategorilere ayrılmalıdır (rn; ICH-E11). Bunun yanında yaşlı hastalara ilişkin veriler de 65-74, 75-84 ve 85 ve üstü gibi kategorilere ayrılmalıdır. Teratojenik ilaçlar için, kadın popülasyonunun doğurganlık potansiyeliyle bağlantılı olarak yaş kategorilerine göre katmanlandırılması uygun olacaktır.

Açıkça ilişkili olmadığı 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 (rn; açık etiketli uzatma klinik çalışmaları) hastalar yaş/cinsiyet/etnik köken tablolarına yalnızca bir kez yazılmalıdır. Tablolar arasında toplam hasta sayısına yönelik farklılıklar oluştuğunda, bu tutarsızlığı açıklayacak nedenler dipnotlarla belirtilmelidir.

Yeni bir endikasyon, yeni bir farmasötik form veya yeni bir ilaç verilif yoluna ilişkin bir başvuruyla birlikte RYP ibraz edildiğinde, bu başvuruya özgü klinik çalışma verileri modül başlangıcında ayrı ayrı sunulmalı ve tüm endikasyonlara yönelik toplanmış (pooled) verileri yansıtan zet tablolara da (yukarıda belirtildiği gibi) dâhil edilmelidir.

2.8.4. RYP Modül IV “Klinik araştırmalarda araştırılmayan popülasyon”

RYP'nin IV. modülünün, öngörülen hedef popülasyon dâhilinde klinik çalışmalarda yer almayan veya oldukça sınırlı bir düzeyde yer alan alt popülasyonları ele alması gerekmektedir. Hedef popülasyonla ilgili olarak çalışmaya dâhil etme ve hariç tutma kriterlerinin anlamlılığı açısından, klinik çalışmaların sınırları belirtilmelidir. Bu durum özellikle kontrendikasyon hariç tutma kriteri olarak nerilmediğinde önem taşımaktadır. Klinik çalışmayla birlikte dâhil etme/hariç tutma kriterleri sunulmamalı, bunun yerine bu kriterlerin hedef popülasyona yönelik ilaç genel geliştirme programında oluşturacakları etkilere yönelik bir zet hazırlanmalıdır. 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.

İlacın piyasadaki güvenilirliğini öngörmeye yönelik olarak sınırlı yürütülen veya herhangi bir klinik çalışmanın gerçekleştirilmediği popülasyonlarda ortaya çıkması muhtemel sonuçlar açıkça tartışılmalıdır. Bununla birlikte çalışmaya katılan hasta sayısına, kümülatif maruziyete (örn; spesifik organ toksisitesi), uzun süreli kullanıma (örn; malignite) bağlı olarak görülebilecek advers reaksiyonların tespitine ilişkin veri tabanının sınırları tartışılmalıdır. Eksik bilginin hedef popülasyon için önemli bir risk oluşturduğu durumlarda, bu durum RYP'nin VIII. modülünde güvenilirlik sorunu olarak bildirilmelidir.

Tartışılması göz önünde bulundurulabilecek (bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla) popülasyonlardan bazıları şunları içermelidir:

- **Pediyatrik popülasyon:** Çocuklar (ICH-E11'e göre farklı yaş kategorileri de göz önünde bulundurularak doğumdan 18 yaşına kadar olanlar veya gereçlendirilebildiği takdirde, belirli organ gelişimlerinin de göz önünde bulundurulduğu diğer gelişimsel olarak anlamlı gruplar). Eğer pediyatrik gelişim belirli yaş kategorileriyle sınırlandırılmışsa diğer pediyatrik yaş grupları için olası sonuçlar da tartışılmalıdır.
- **Yaşlı popülasyon:** Yaş spektrumunun üst sınırı da göz önünde bulundurularak, ilacın 65 yaş üzeri hastalarda kullanımının doğurabileceği olası sonuçlar tartışılmalıdır. Böbrek, karaciğer gibi bazı yetmezliklerin, eşlik eden hastalıkların veya kullanılmakta olan diğer ilaçların muhtemel etkileri uygun bölümlerde ele alınmalı, ancak yaşlı popülasyonlarda bu faktörlerin pek çoğunun aynı anda görülebileceği unutulmamalıdır. Çoklu yetmezlik ve çoklu ilaç kullanımlarının kümülatif etkileri tartışılmalıdır. Söz konusu ilaçların yaşlı popülasyonda kullanılmasından önce rutin olarak bazı laboratuvar taramalarının yapılıp yapılmayacağı tartışılmalıdır. Bilhassa, yaşlılarda özel olarak ele alınmayı gerektirebilecek baş dönmesi veya merkezi sinir sistemine etki eden herhangi bir advers reaksiyon incelenmelidir.
- **Gebe veya emziren kadınlar:** Hedef popülasyonun doğurganlık çağında olan kadınları içermesi halinde, gebelik ve emzirmeyle ilişkili olarak doğabilecek olası sonuçlar tartışılmalıdır. Eğer ilacın özellikle gebelik esnasında kullanılması gerekmiyorsa, geliştirme programı sırasında oluşan gebelikler ve bu gebeliklere ilişkin sonuçlar tartışılmalıdır. Güvenlilik sebepleri dolayısıyla gebelikte kaçınılması gereken ilaçlar için ise, gebeliğe ilişkin tartışma ayrıca, klinik çalışma süresince uygulanan kontraseptif önlemlerin neden başarısız olduğunu ve kontrolün daha düşük olacağı günlük tıbbî uygulamalarda söz konusu ilacın kullanılmasının doğuracağı olası sonuçları belirtmelidir.
- **Karaciğer yetmezliği olan hastalar.**
- **Böbrek yetmezliği olan hastalar.**
- **Diğer ilgili ko-morbiditesi bulunan hastalar (örn; kardiyovasküler hastalık veya organ nakli yapılan hastalar da dâhil olmak üzere bağışıklığın baskılandığı durumlar).**
- **Hastalık şiddeti klinik çalışmaya katılanlardan farklı olan hastalar: Özellikle öngörülen endikasyonun belirli bir hastalık şiddetiyle sınırlandırıldığı durumlarda, ilacın farklı hastalık şiddetine sahip bireylerde kullanımına ilişkin deneyimler tartışılmalıdır.**
- **Bilinen ve ilgili genetik polimorfizm taşıyan alt popülasyonlar: Farmakogenetik etkilerin boyutu ve hedef popülasyonda genetik biyogösterge kullanımının sonuçları tartışılmalıdır. Önerilen ilaç endikasyonunun spesifik genetik göstergelere sahip olan veya olmayan hastaları teşkil ettiği ya da klinik geliştirme programının spesifik mutasyonlar görülen hastaları içerdiği durumlarda, ruhsat sahibi hedef popülasyon için bu ilacın olası sonuçlarını tartışmaya açmalı ve söz konusu ilacın bilinmeyen veya farklı genotipe sahip hastalarda kullanılmasının herhangi bir güvenilirlik sorunu oluşturup oluşturmayacağını araştırmalıdır.**

Eğer potansiyel olarak klinik açıdan önemli bir genetik polimorfizm tespit edilmiş ancak bu genetik polimorfizm, klinik geliştirme programı dâhilinde tam anlamıyla incelenmemişse, bu durum bilgi eksikliği ve/veya potansiyel risk olarak değerlendirilmelidir. Söz konusu durumun güvenilirlik spesifikasyonu ve farmakovijilans planında yer alması gerekmektedir. Risk minimizasyonunun sağlanmasına yönelik bu hususun güvenilirlik sorunu olarak ele alınıp alınmayacağı ise muhtemel klinik sonuçların önemine göre belirlenecektir.

- Farklı ırk ve/veya etnik kökene sahip hastalar: Genetik varyantlar bir ilacın farmakodinamiğine, farmakokinetiğine ve sonrasında da etkililik ve/veya güvenliliğine etki edebilir. Farklı etnik gruplar arasında ilaç etkililiğine ve güvenliliğine ilişkin genetik polimorfizm gibi farklılıklar görülmektedir.

Etnik gruplar arası bu farklılıklardan bir tanesi de HLA-B*1502 allelinin sıklığında görülen değişkenliktir. Bu allel, karbamazepine yönelik deride oluşan şiddetli advers reaksiyonlarla ilişkilendirilmekte olup bazı Asya toplumlarında %10'luk bir prevalansa sahipken Avrupa toplumlarında göz ardı edilebilir düzeydedir. Dolayısıyla karbamazepin kullanımının planlandığı durumlarda bazı Asya kökenli hastalarda genomik testlerin yapılması önerilirken, söz konusu testlerin Avrupa kökenli hastalarda uygulanması herhangi bir anlam ifade etmemektedir.

İlaç metabolize eden enzimleri kodlayan gen varyantlarının türü ve/veya sıklığı dolayısıyla, ilaç farmakokinetiğinde etnik kökenler arası bir takım temel farklılıklar görülebilir. Etnik kökenler arası bu farklılıklar bazı sonuçlar doğurabilir. Çalışma sırasında yararlı etkilere veya advers reaksiyonlara sahip öznelerin oranı değişkenlik gösterebileceğinden, farklı yarar/risk profilleri oluşacak ve bu durum da söz konusu etnik popülasyonlara özgü önerileri beraberinde getirecektir.

Ayrıca hastalardaki ilaç etkililiği ırksal kökenden de etkilenebilmektedir. ACE inhibitörlerinin beyaz ten rengine sahip hastalara kıyasla Afrika veya Karayip kökenli siyahî hastalarda daha az etki göstermesi bu duruma örnek teşkil edebilir.

Dolayısıyla ırksal kökene ilişkin bilgiler ilacın etkililik ve güvenliliğinin değerlendirilmesi açısından anlamlı olabileceği gibi, hedef popülasyonda advers reaksiyonların önüne geçilerek ilaç yararlarının artırılması açısından da önem arz edebilir.

Hedef popülasyondaki farmakokinetik ve farmakodinamiğe dayalı olarak ilacın etkililik ve güvenliliğine ilişkin olası sonuçları da içerecek şekilde, ilacın farklı ırksal ve/veya etnik kökene sahip hastalarda kullanımı tartışılmalıdır. İlaç etkililik ve güvenliliğinin ırk veya etnik kökenden etkilenebileceği durumlarda, söz konusu husus güvenilirlik sorunu veya RYP IV. bölümde yer alacak bir başlık olarak ele alınmalıdır. Ayrıca ruhsatlandırma sonrası etkililik ve güvenilirlik çalışmalarının gerekli olup olmadığı da göz önünde bulundurulmalıdır.

2.8.5. RYP Modül V “Ruhsatlandırma sonrası deneyim”

Bu RYP modülü ruhsatlandırma sonrası ilaca maruz kalan hasta sayısına yönelik bilgi vermeyi amaçlamaktadır; ilacın gerçekte nasıl uygulandığı ve RYP Modül IV’de bahsi geçen özel popülasyonlardaki kullanımı da dâhil olmak üzere endikasyon ve endikasyon dışı kullanımları içermelidir. Modül ayrıca bir güvenilirlik sorununu açıklamak ya da ilaç kullanımı amacına yönelik tamamlanmış gözlemsel çalışmalarda yer alan hasta sayısına ilişkin özet bilgiyi de içermelidir. İlacın güvenliliğine ilişkin bilgilerin güncellenmesi için alınan önlemlerin ayrıntıları da bu modülde sunulmalıdır.

2.8.5.1. RYP Modül V “İlaç güvenliliği dolayısıyla düzenleyici otorite ve/veya ruhsat sahiplerince alınan önlemler” alt bölümü

Güvenlilik sorunu dolayısıyla dünyada alınan önemli düzenleyici önlemlerin (ruhsat sahibi tarafından başlatılanlar da dâhil olmak üzere) listelenmesi gerekmektedir. Önemli düzenleyici önlemler arasında onaylı endikasyonun kısıtlanması, yeni bir kontrendikasyonun ilâvesi, KÜB’ün 4.4 bölümünde yeni bir uyarıya yer verilmesi ya da var olan bir uyarının pekiştirilmesi veya ruhsatın askıya alınması ya da iptal edilmesi sayılabilir. Bu listenin kümülatif olması, aksiyonu alan ülkenin, alınan önlemin ve aksiyon tarihinin açıkça ve uygun bir şekilde belirtilmesi gerekmektedir. Ruhsat sahibi tarafından güvenliliğe ilişkin olarak birden çok ülkede yapılan açıklama tek bir eylem olarak ibraz edilebilir.

RYP güncellendiğinde, RYP’nin son sunumundan bu yana alınmış olan aksiyonların nedenlerini ortaya koyan özet bir açıklamanın da sunulması gerekmektedir. Bazı ilaç ve formülasyonlar için diğer ülkelerdeki gibi düzenleyici aksiyonlar alınmıyor ise neden alınmadığına dair yorumların dosyaya eklenmesi yerinde olabilir.

2.8.5.2. RYP Modül V “Ruhsatlandırma sonrası (çalışma dışı) maruziyet” alt bölümü

İlaç pazara verildikten sonra ruhsat sahibi, ruhsatlandırma sonrası dönemde ilaca maruz kalan hastalara ilişkin kümülatif bilgi sunmalıdır. Mümkün olduğu hallerde, söz konusu veri ve bilgilerin ilgili değişkenlerle katmanlandırılması gerekmektedir. Bunlar içerisinde yaş, cinsiyet, endikasyon, doz ve ilacın kullanıldığı bölgeler yer alabilir. İlaça bağlı olarak, aşılama programlarının sayısı, ilaç verilmiş yolu veya tedavi süreci gibi diğer değişkenler de klinik açıdan anlamlı olabilir.

İlaç maruziyet verilerine yönelik hangi ölçütlerin kullanılacağına karar verilirken, ilacın kullanım şeklinin bilinmesi çok önemlidir. Kilogram cinsinden satılan ilaç miktarı ortalama doza bölünerek hesaplanan kullanım bilgisinin geçerli olması için ilacın sabit bir süre boyunca hep tek bir doz düzeyinde alınması gerekir, ancak çoğu ilaçta durum böyle değildir. Pedyatrik popülasyonlarda veya farklı endikasyonlardan ya da yaş gruplarından oluşan karma popülasyonlarda tek başına bu ölçütün kullanılması uygun değildir ve diğer ölçütlerin de birlikte kullanılması gerekir. Örn; kronik olarak kullanılan ilaçlar için, uygun ölçüt hasta-yılı olabilir. Ancak, kullanımın genel olarak sınırlı olduğu ve kullanımın kutu büyüklüğü esas alınarak belirlendiği durumlarda (örn; antibiyotik tedavisi) satılan ambalaj sayısını dikkate almak daha uygun olabilir.

İlacın sc veya oral yol gibi farklı verilmiş yollarının bulunması halinde, mümkünse ilaç maruziyet verilerinin ayrı ayrı sunulması gerekmektedir. Kurum, yaş grupları veya onaylı farklı endikasyonlar gibi ilaç maruziyet verilerine ilişkin ek katmanlandırma talebinde bulunabilir. Ancak ilaç farklı endikasyonlarda farklı dozlarla kullanılıyorsa veya katmanlandırma için gerekli başka faktörler mevcutsa, ruhsat sahipleri mümkün olan durumlarda bu verilerin rutin sunumunu düşünmelidirler.

Mümkün olduğu takdirde piyasa araştırmasına dayalı olarak ilaç maruziyetine ilişkin daha kesin bir analizin sunulması gerekmektedir.

Geri ödeme veya başka bir sebeple, ilacın kullanımına ilişkin bir çalışmanın yürütülmesi halinde, bu çalışmanın sonuçları pratikteki kullanımları yansıtacağından modül içerisinde sunulmalıdır.

2.8.5.3. RYP Modül V “Klinik çalışmalarda incelenmeyen popülasyonlarda ruhsatlandırma sonrası kullanım” alt bölümü

RYP’nin IV. modülünde belirtilen özel popülasyonlara ilişkin olarak ruhsatlandırma sonrası kullanıma dair bir maruziyetin bulunmadığı veya sınırlı bir maruziyetin olduğu durumlarda, ilacın endikasyona uygun veya endikasyon dışı kullanıldığına bakılmaksızın ilaca

maruz kalanların sayısının hesaplanması ve hesaplama yönteminin modül içerisinde sunulması gerekmektedir. Pediyatrik kullanım için, RYP Modül VI'deki "Spesifik pediyatrik konular" bölümüne gönderme yapılabilir (bkz 2.8.6.6.). İlacın bu özel popülasyonlardaki güvenilirlik profiline ilişkin bilgiler hedef popülasyonun geri kalanıyla karşılaştırılarak sunulmalıdır. Özel popülasyonda artan veya azalan yarara ilişkin bilgiler özellikle sunulmalıdır. Belirli bir güvenilirlik sorununa ilişkin artan veya azalan risk taşıyan özel popülasyonların RYP'nin VII. modülünde spesifik riskler kısmında tartışılması gerekli olup, bu bölümde hangi risklerin mevcut olduğu ve hangi popülasyonların bu risklerden etkilendiğine atıfta bulunulmalıdır.

2.8.5.4. RYP Modül V "Ruhsatlandırma sonrası endikasyon dışı kullanım" alt bölümü

Pazarlama sonrası güvenilirlik spesifikasyonuna ilişkin güncellemeler, endikasyon dışı kullanım (örn; izin verilen ürün bilgileriyle örtüşmeyen kullanım gibi) ile ilgili bilgileri içermelidir. Endikasyon dışı kullanım, izin verilmeyen pediyatrik yaş kategorilerindeki kullanımı da içermektedir.

İlaç kullanım çalışmalarından elde edilen bilgiler (veya endikasyonun değişken olduğu diğer gözlemsel çalışmalardan) mevcut olduğunda modül içerisinde sunulmalıdır. Bunlar içerisinde risk yönetimi dışındaki amaçlarla Kurum tarafından talep edilen ilaç kullanım çalışmaları yer almaktadır. Ruhsat dışı kullanım bir güvenilirlik sorunu teşkil ettiğinde veya ruhsat dışı kullanıma yönelik bir sorun Kurumca ileri sürüldüğünde, ruhsat sahipleri söz konusu kullanımların miktarını belirlemeli ve bu rakamlara ulaşmada kullandıkları yöntemi belirtmelidirler.

2.8.5.5. RYP Modül V "Epidemiyolojik çalışma maruziyeti" alt bölümü

Ruhsat sahipleri, güvenilirlik veya etkililiğe ilişkin konuları aydınlatmak, ilaç kullanımını çalışmak veya risk minimizasyon tedbirlerinin etkinliğini ölçmek amacıyla yürütülen veya yürütülmüş olan epidemiyolojik çalışmaların bir listesini sunmalıdır. Bu liste ruhsat sahiplerince üstlenilen veya ruhsat sahiplerinin özel ya da koşulsuz hibelerle finanse ettiği çalışmaları içermelidir. Üçüncü bir tarafın ruhsat sahibine sonuçları gönderdiği durumlar da liste dâhilinde yer almalıdır. Çalışmanın başlığı, çalışma türü (örn; kohort, olgu kontrol çalışmaları) çalışmaya katılan popülasyon (ülke ve diğer ilgili popülasyon betimleyicileri dâhil) çalışma süresi, her kategoride yer alan birey sayısı (olgular, kontroller, maruziyet), uygun olduğunda hastalıklar, hasta zamanı (uygunsa) ve çalışmanın mevcut durumu (tamamlanmış veya devam etmekte) liste dâhilinde yer almalıdır. Eğer çalışma yayımlandıysa, RYP'nin bu bölümünde bir referans kısmı yer almalı, bir özet RYP ek 5'e dâhil edilmeli ve yayımlanan çalışma da RYP ek 12'de sunulmalıdır.

2.8.6. RYP Modül VI "Güvenlilik spesifikasyonuna ilişkin diğer sağlık otoriteleri tarafından istenen ilâve gereklilikler"

Güvenliliğe ilişkin bazı başlıklar ICH-E2E'de yer almamasına karşın, bu başlıkların güvenliliğe ilişkin önceden yaşanmış olan deneyimler dolayısıyla önem arz ettikleri düşünülmektedir.

2.8.6.1. RYP Modül VI "Doz aşımı kaynaklı potansiyel zarar" alt bölümü

Gerek kasıtlı gerekse kazara gerçekleşebilen doz aşımından kaynaklanabilecek riskin yüksek olduğu ilaçlara özellikle dikkat edilmelidir. Verilebilecek örnekler arasında 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 potansiyel

zarar bu bölümde tartışılmalı ve uygun olduğu takdirde doz aşımı RYP'nin VIII. Modülünde güvenilirlik sorunu olarak yer almalıdır. Ayrıca uygun risk minimizasyon önerileri RYP'nin V. bölümünde belirtilmelidir.

2.8.6.2. RYP Modül VI “Enfeksiyon ajanlarının bulaşma potansiyeli” alt bölümü

Başvuru/ruhsat sahibinin enfeksiyon ajanlarının bulaşma potansiyelini tartışması gerekmektedir. Bu bulaşma potansiyeli, üretim sürecinin doğasından veya üretim sürecine dâhil olan malzemelerden kaynaklanıyor olabilir. Aşılar için, canlı virüslerin taşınma potansiyeli mutlaka tartışılmalıdır. İleri tedavi tıbbî ürünleri için RYP Modül VII'ye (İleri Tedavi Ürünleri) göndermede bulunulabilir.

2.8.6.3. RYP Modül VI “Yasadışı amaçlarla suistimal potansiyeli” alt bölümü

Yasadışı amaçlarla suistimal potansiyeli göz önünde bulundurulmalıdır. İlaç suistimali “İlaçların Güvenliliği Hakkında Yönetmelik'te tanımlanmıştır. Yasadışı amaçlarla suistimal kavramı bir ilacın başka bir insanda hedeflenen kötüye kullanımını yaratabilmek amacıyla kasıtlı olarak kullanılması anlamını da taşımaktadır. Bu durum içerisinde, mevcut diğer tanımlamalarla birlikte; ilacın keyfî amaçlarla kullanılmak üzere diğer bireylere satılması ve bu ilacın şahsa karşı herhangi bir saldırı eylemini kolaylaştırmak amacıyla kullanılması da yer almaktadır. Uygun olduğu hallerde, bu durumu sınırlandırmanın yolları (örn; dozaj formunda boyar madde ve/veya tatlandırıcıların kullanılması, ambalaj büyüklüğünün sınırlandırılması ve kontrollü dağıtım vb) risk minimizasyon planında tartışılmalıdır.

2.8.6.4. RYP Modül VI “İlaç kullanım hatası potansiyeli” alt bölümü

İlaç kullanım hataları, bir ilacın reçeteye verilmesi, dağıtımı ve tatbikinde sağlık mesleği mensupları, hasta veya tüketici tarafından yapılan kasıtlı olmayan hatalara işaret etmektedir. İlaç kullanım hataları morbidite ve mortalitelerin önemli sebeplerinden biri olup bu hataların pek çoğu önlenabilir veya azaltılabilir. İlaç kullanım hataları dört kategoride sınıflandırılabilir:

1. Yanlış ilaç.
2. Yanlış doz (yitilik, farmasötik form, konsantrasyon ve miktar da dâhil olmak üzere).
3. Yanlış ilaç verilme yolu.
4. Yanlış hasta.

Başvuru/ruhsat sahipleri olası ilaç kullanım hatalarını daima göz önünde bulundurmalıdır. Başvuru/ruhsat sahipleri pazarlama öncesinde ilaç kullanım hatalarının temel kaynaklarını incelemelidir. Pazarlama amacıyla ilacın geliştirilmesi ve tasarımı aşamalarında, başvuru sahibi ilaç kullanım hatalarına sebep olabilecek potansiyel hususları dikkate almalıdır. Adlandırma, sunum (örn; farmasötik formun büyüklüğü, şekli, boyanması ve ambalajlama), kullanma talimatları (örn; sulandırma, parenteral verilme yolu, doz hesaplamaya ilişkin) ve etiketleme göz önünde bulundurulması gereken hususlar arasındadır.

İlacın yanlış bir yolla hastaya verilmesinin ardından ciddi zarar oluşturma riski bulunuyorsa, ilacın yanlış yolla verilmesinin önüne nasıl geçilebileceği değerlendirilmelidir. Bu özellikle, söz konusu ilacın riskli yollardan verilen diğer ilaçlarla aynı anda uygulanmasının yaygın bir uygulama teşkil ettiği durumlarda önem kazanmaktadır. Böyle bir durumda ilaç verilmesine ilişkin hatalar güvenilirlik sorunu olarak ele alınmalıdır.

Aynı anda uygulanan veya alınan aynı ilaçların farklı yitiliklerinin ya da farklı ilaçların arasında görsel (veya fiziksel) bir farklılaştırmaya ihtiyaç olup olmadığı tartışılmalıdır. Buna ek olarak, piyasada biyodeşer oldukları kanıtlanmamış formülasyonlara sahip aynı etkin maddeye sahip ilaçlar bulunuyorsa, ilaç kullanım hatalarını engellemek için alınabilecek önlemler tartışılmalı ve uygun risk minimizasyon faaliyetleri önerilmelidir.

İlacın görme engelli olan popülasyonca kullanımının muhtemel olduğu durumlarda, potansiyel ilaç kullanım hataları göz önünde bulundurulmalıdır. Uygun olduğu takdirde, ilaç kullanım hatası güvenilirlik sorunu olarak ele alınmalı ve görme bozukluğuna bağlı olarak gerçekleşmesi muhtemel ilaç kullanım hatalarına atıfta bulunan uygun risk minimizasyon önlemleri önerilmelidir.

Ayrıca ilacın çocuklar tarafından kazara yutulmasının veya diğer kasıtsız kullanımının önüne nasıl geçilebileceği üzerine düşünülmelidir.

Klinik çalışmalar da dâhil olmak üzere ilaç geliştirme aşamasında belirlenen ilaç kullanım hataları, kullanım hatalarına ilişkin bilgiler, bu hataların doğurabileceği sonuçlar ve olası tedbirler tartışılmalıdır. Uygulanmasının mümkün olduğu hallerde, nihaî ürün tasarımında tüm bu durumların nasıl ele alındığına ilişkin bir bilgi sunulmalıdır.

Pazarlama sonrası dönemde ilaç kullanımına ilişkin hatalar dolayısıyla advers reaksiyonların gözlemlendiği açık bir şekilde ortaya çıkıyorsa, bu konu güncellenen RYP dâhilinde tartışılmalı ve olası hataları sınırlandıracak yollar ileri sürülmelidir.

Eğer ilacın formülasyon veya yitiliği değiştirilirse, uygun olduğu hallerde, ilaç kullanımına ilişkin hatalar güvenilirlik sorunu olarak ele alınmalı ve ruhsat sahibinin yeni ve eski ilaç formu arasında karışıklığa yol açabilecek durumları azaltmak için almış olduğu önlemler risk minimizasyon planında tartışılmalıdır. Yine benzer şekilde, ilacın sunumu, ambalaj boyutu, verilmiş yolu veya salım (release) özelliklerine ilişkin gerçekleştirilecek değişikliklerin risk minimizasyon faaliyetleri dâhilinde tartışılması uygun olacaktır.

Eğer ilaç bir tıbbî cihaz ile (dâhili veya harici) tatbik edilecekse, hastaya risk teşkil edebilecek tüm güvenilirlik sorunlarına (tıbbî cihazın herhangi bir arızası) önemle eğilmek gerekir.

2.8.6.5. RYP Modül VI “Endikasyon dışı kullanım potansiyeli” alt bölümü

Endikasyon dışı kullanım potansiyeli tartışılmalıdır. Endikasyon dışı kullanım, ilacın kasıtlı olarak ruhsatlı ürün bilgilerine uygun olarak kullanılmadığı durumlara işaret etmektedir. Bu durum özellikle ilacın kullanımının belli bir endikasyonla kısıtlandığı ya da güvenilirlik sebepleri dolayısıyla o ilacın söz konusu popülasyona verilmemesinin gerektiği koşullarda anlam kazanmaktadır. İlacın başka hastalıklar için kullanılmasının mümkün olduğu durumlar da ayrıca göz önünde bulundurulmalıdır.

Uygun olduğunda, diğer ülkelerdeki onaylı kullanımına karşın gerçek kullanım verileri tartışılmalıdır.

2.8.6.6. RYP Modül VI “Spesifik pediyatrik konular” alt bölümü

Bu bölüm RYP Modül IV’de ele alınmayan pediyatrik hususlara yöneliktir.

Pediyatrik inceleme planlarında belirlenen hususlar

Pediyatrik inceleme planında değinilen güvenilirlik ve etkililiğe ilişkin hususların uzun dönem takibine yönelik tüm öneriler bu bölümde ayrıntılarıyla açıklanmalıdır. Bölüm ayrıca söz konusu hususun RYP Modül VII’de nasıl ele alındığına açıklık getirmeye çalışmalıdır. Eğer bir durum, geliştirme sonrası çözüme ulaştırılmış veya bir güvenilirlik sorunu olarak listelenmesine sebebiyet verecek yeterli etkiye artık sahip değilse, söz konusu durum tartışılmalı ve gerekçelendirilmelidir.

Uzun süreli pediyatrik çalışmalar için yapılan öneriler, pediyatrik bir endikasyon için başvuru yapılırken göz önünde bulundurulmalıdır. Eğer çalışmalar gerekli görülüyorsa gerekçe ile durum açıklanmalıdır. Yetişkinlerdeki bir endikasyonun pediyatrik kullanım için yapılacak olan başvurudan önce olması halinde, ilacın gerçek tıbbî kullanımına ilişkin veri sağlamak üzere kurulmuş olan kayıt sisteminin yaşa bağlı dâhil etmeme kriterinden kaçınması ve böylelikle pediyatrik popülasyonda gözlenebilecek ruhsat dışı kullanımların veriler dâhilinde yer almasının sağlanması gerekmektedir.

Bazı durumlarda, pediyatrik inceleme planında belirlenen güvenilirlik sorunu, tedavi edilen tüm popülasyona uygulanabilir. Bu gibi durumlarda, pediyatrik inceleme planında yer alan bazı farmakovijilans ve risk minimizasyon faaliyetlerinin tüm popülasyon için uygun olup olmadığı veya bu faaliyetlerin tüm popülasyonu kapsayacak biçimde genişletilmesi gerekip gerekmediği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu güvenilirlik sorunları dolayısıyla, RYP'nin bu bölümünde ayrıca özel pediyatrik hususların nasıl ele alınacağı ve göz önünde bulundurulan tüm pediyatrik inceleme planı önerilerine ilişkin ayrıntılar yer almalıdır.

RYP Modül IV ve Modül VII'ye atıfta bulunulabilir.

Endikasyon dışı pediyatrik kullanım potansiyeli

Tedavi edilen veya önlenmeye çalışılan hastalık ya da bozukluğa pediyatrik popülasyonda rastlanırsa ve ilacın tüm pediyatrik yaş gruplarında kullanımına onay verilmemişse, onay verilmeyen bu yaş gruplarında söz konusu ilacın ruhsat dışı kullanım potansiyeli tartışılmalıdır. Eğer hastalığa yönelik sınırlı tedavi seçenekleri mevcutsa, bu noktada klinisyenlerin yalnızca kısa ürün bilgisinde yer alan endikasyonlara bağlı kalacakları düşünülmemelidir. Dolayısıyla potansiyel pediyatrik hususların ele alınması büyük önem taşımaktadır. Tüm gerçek ilaç kullanımları RYP Modül V'de "Ruhsatlandırma sonrası (çalışma dışı) maruziyet" (bkz. 2.8.5.2.) ile "Klinik çalışmalarda incelenmeyen popülasyonlarda ruhsatlandırma sonrası kullanım" (bkz. 2.8.5.3.) bölümlerinde ele alınmalıdır.

2.8.7. RYP Modül VII "Tanımlanmış ve potansiyel riskler"

Bu RYP modülünde ilaç kullanımıyla ilgili önemli tanımlanmış ve potansiyel risklere ilişkin bilgiler sunulur. Bu bilgiler arasında yalnızca önemli tanımlanmış ve potansiyel advers olaylar/reaksiyonlar, diğer ilaçlar, gıdalar ve maddelerle olan önemli tanımlanmış ve potansiyel etkileşimler ve önemli farmakolojik sınıf etkileri yer almalıdır.

İleri tedavi ürünlerine yönelik farklı ilâve risk kategorilerine ihtiyaç duyulması dolayısıyla, ileri tedavi ürünleri olarak sınıflandırılan ilaçlar için RYP VII modülünün farklı bir versiyonu mevcuttur. RYP Modül VI'nin yalnızca bir versiyonu (2.8.7.1 - 2.8.7.5 bölümleri veya 2.8.8.1 - 2.8.8.3 bölümleri) RYP dâhilinde sunulmalıdır.

2.8.7.1. RYP Modül VII "Yeni tanımlanan güvenilirlik sorunları" alt bölümü

RYP'nin son ibrazından bu yana tespit edilen güvenilirlik sorunları (önemli tanımlanmış ve önemli potansiyel riskler) bu bölümde liste halinde sunulmalı ve aşağıdaki uygun bölümlerde daha da derinlemesine tartışılmalıdır. Güvenlilik sorununun önemli tanımlanmış veya önemli potansiyel bir risk olup olmadığına ilişkin kaynak belirtilmeli ve yeni çalışmalar ya da risk minimizasyon faaliyetlerinin (uygun RYP bölümlerinde ilâve ayrıntılarıyla birlikte) önerilip önerilmediği bildirilmelidir.

2.8.7.2. RYP Modül VII "Güvenlilik endişelerine yol açabilen son çalışma raporları" alt bölümü

Son RYP'den bu yana gerçekleştirilen, mevcut bir güvenilirlik endişesine ilişkin bariz etkileri bulunan sonuçları içeren çalışma raporları (hangi tür çalışmadan elde edilmiş olursa olsun, gerek ara dönem gerekse nihai) bu bölümde tartışılmalıdır. Uygun görüldüğü takdirde, bu sonuçlar güvenilirlik spesifikasyonunun diğer bölümlerine dâhil edilmelidir (örn; RYP Modül II; 2.8.7.3; 2.8.7.4; 2.8.7.5 bölümleri, RYP Modül VI ve RYP Modül VIII).

2.8.7.3. RYP Modül VII “Klinik geliştirme ve ruhsatlandırma sonrası deneyime ilişkin önemli tanımlanmış ve potansiyel risklerin ayrıntıları” alt bölümü

Bu RYP bölümü önemli tanımlanmış ve potansiyel risklere ilişkin daha fazla bilgi sunmalıdır. Bu bölümün özet bir şekilde sunulması, klinik çalışmalarda görülen advers reaksiyonlara ilişkin tablo ve listelerin veya KÜB 4.8 bölümünde yer alan veya önerilen içeriklerin çok olmamasına özen gösterilmesi gerekmektedir.

Önemli risk teşkil edecek durumlar, tek bir hasta üzerinde gerçekleşen etkisi, riskin ciddiyeti ve halk sağlığı üzerindeki etkisi gibi pek çok faktöre göre belirlenmektedir (ayrıca bkz. 2.1). Normal şartlarda, klinik olarak önemli olan veya KÜB’ün kontrendikasyonlar, uyarılar ve önlemler bölümlerinde yer alabilecek riskler bu bölüme de dâhil edilmelidir. Buna ek olarak, normalde özel uyarılar veya önlemler kısmında yer alacak kadar ciddi olmayan ancak tedavi edilen popülasyonun önemli bir kısmında görülen ve tedavi edilen bireyin hayat standardına etki ederek önlem alınmadığı takdirde ciddi sonuçlar doğurabilecek risklerin listeye dâhil edilip edilmeyeceği göz önünde bulundurulmalıdır (Örn; kemoterapiye bağlı şiddetli mide bulantısı ve kusma).

Bazı kullanılmış ilaçların imhası, bu ilaçlarda önemli oranda etkin madde kalmış olabileceğinden ötürü (Örn; transdermal flasterler) güvenlilik sorunu teşkil edebilmektedir. Bazen de ilaçların imhasına yönelik çevresel kaygılar bulunmaktadır (Örn; deniz yaşamına zararlı olabilecek maddelerin depolama sahalarında imha edilmemesi gibi).

Risk verilerinin sunumu:

Bilgiler mevcut olduğunda ayrıntılı risk verileri aşağıdakileri içermelidir:

- Sıklık.
- Halk sağlığı üzerine etkisi (şiddet ve ciddiyet/geri dönüşebilirlik/sonlanımlar).
- Bireysel hastalar üzerindeki etkisi (yaşam kalitesi üzerine etkisi).
- Risk faktörleri (hasta faktörleri, doz, risk periyodu, aditif veya sinerjistik faktörler).
- Önlenebilirlik (örn; risk faktörlerinin tespit edildiği durumlarda riskin tahmin edilebilirliği veya durumun ciddiyetini azaltabilecek erken dönemde teşhis).
- Potansiyel mekanizma.
- Kanıtlara ilişkin kaynaklar ve kanıtların gücü.

Verinin kaynağı göz önüne alınarak, önemli tanımlanmış risklerin sıklığı açıklanmalıdır. Hâlihazırda piyasada bulunan bir ilaç için, spontan olarak bildirilen advers olay/advers reaksiyon (pay) ve satış verilerine (payda) dayanılarak belirlenen raporlama oranlarının, ilaca maruz kalan popülasyonlarda görülebilecek advers reaksiyon oranlarını düşük gösterme olasılığı bir hayli yüksektir ve böylesi bir durumdan kaçınılmalıdır. Önemli tanımlanmış riskler için kesin ve doğru bir sıklık oranının belirlenmesi gerektiğinde, bu işlem daima sistematik çalışmalarla (örn; klinik çalışmalar veya epidemiyolojik çalışmalar) yürütülmelidir. Çünkü bu çalışmalarda ilacı kullanan hastaların sayısı ve tanımlanmış riskleri deneyimleyen hasta sayısı bilinmektedir.

Uygun ölçekler kullanılarak (örn; hasta sayısı veya hasta-zamanı ya da hasta-zamanına eşdeğer birimler (tedavi süreci, reçeteler vb.)) payda kısmı açıklanmalıdır. Hangi sıklık parametresinin kullanıldığı (örn; insidans yüzdesi (hasta birimleri paydada yer alacak şekilde) veya insidans oranı (hasta-zamanı birimleri paydada yer alacak şekilde)) açıkça belirtilmelidir. Güven aralıkları sunulmalıdır. Ölçümlerde hasta-zamanı kullanılırken, zarar fonksiyonunun hasta takip zamanı boyunca sabit olması gerektiği varsayılır. Aksi takdirde, ölçümün gerçekleştirilebilmesi için verilerin, sabitliğin geçerli olacağı ilgili kategorilere ayrılması gerekmektedir. Bu durum özellikle tedavi süresinin bir risk faktörü teşkil ettiği durumlarda önem kazanmaktadır. Uygun olduğu takdirde, major risklerin görülebileceği zaman aralığının tespit edilmesi gerekir. Tespit edilen risk insidans oranları tüm popülasyon ve ilgili popülasyon kategorileri için sunulmalıdır.

Önemli tanımlanmış riskler için, yüksek bulunmuş değerler (belirli bir karşılaştırıcı grupta karşılaştırılan rölatif insidans) sunulmalıdır. Zaman-olay verileri uygun sağkalım teknikleri kullanılarak özetlenmelidir. Kümülatif zarar fonksiyonları ayrıca yarışan olayların bulunduğu hallerde ortaya çıkabilecek advers reaksiyonların kümülatif olasılığının sunumunda da kullanılabilir.

Potansiyel riskler için, hedef popülasyon(lar)daki arka plan insidans/prevalans oranları sunulmalıdır.

Tek bir ilaç içeren çoğu RYP’de, ilacın mevcut endikasyon veya uygulama yolundan farklı bir şekilde yanlışlıkla kullanımı bireysel güvenlik sorunları olarak ele alınabilir. Örn; tek bir ilacın gerek oral yolla gerekse sc. verilebilecek formlarında yanlışlıkla damar içine (intravenöz) yapılan uygulamalar güvenlik sorunu olarak bu bölümde yer alabilir.

Tanımlanmış ve potansiyel riskleri arasında bir takım farklılıkların bulunduğu ilaçları (farklı uygulama yolları olan veya farklı endikasyonları bulunan) kapsayan RYP’lerde risklerin kategorize edilmesi ve böylelikle hangi riskin hangi ilaçla ilişkili olduğunun belirlenmesi uygun olabilir. Göz önünde bulundurulabilecek başlıklar arasında:

- Etkin maddeye ilişkin riskler

Bu bölümde tüm formülasyonlar, ilaç verilmiş yolları ve hedef popülasyonlar için ortak olan, önemli tanımlanmış veya potansiyel riskler yer alabilir. Pek çok ilaç için risklerin bu bölümde sınıflandırılması muhtemeldir.

- Belirli bir formülasyon veya ilaç verilmiş yoluna ilişkin riskler

Örn; depo im ve oral formülasyonu olan iki ilaç içeren RYP’ler. Kazara gerçekleştirilebilecek iv uygulamalara ilişkin ek kaygılar oral ilaçlar için geçerli olmayacaktır.

- Spesifik bir hedef popülasyona ilişkin riskler

Fiziksel, mental ve cinsel gelişime yönelik ek risklerin bulunduğu hedef popülasyonlara pediyatrik popülasyon, iyi bir örnek teşkil etmektedir. Yalnızca yetişkinlerde kullanılan ilaçlar için pediyatrik popülasyondaki risk klinik açıdan anlamlı olmayacaktır.

- “Reçetesiz satılır” statüsüne alınan ilaçlara ilişkin riskler

Tanımlanmış ve potansiyel risklerin başlıklara ayrılması, yalnızca risklerin bazı ilaçlara tam olarak uygulanamaması ve böylesi bir ayırım eksikliğinin karışıklığa yol açacağı durumlarda düşünülmelidir.

2.8.7.4. RYP Modül VII “Gıda-ilaç ve ilaç-ilaç etkileşimleri de dâhil olmak üzere tanımlanmış ve potansiyel etkileşimler” alt bölümü

Mevcut tedavilere ve ayrıca hedef popülasyonda yaygın olarak uygulanan tedavi yöntemlerine ilişkin tanımlanmış ve potansiyel farmakokinetik ve farmakodinamik etkileşimler bu bölümde tartışılmalıdır. Bunlardan her biri için, etkileşim ve olası mekanizmayı destekleyen kanıtların özeti yapılmalı ve farklı endikasyonlar ile farklı popülasyonlarda görülen potansiyel sağlık riskleri tartışmaya sunulmalıdır. Klinik açıdan önemli olan etkileşimler RYP Modül VIII “Güvenlilik sorunları özeti” bölümünde yer almalıdır.

2.8.7.5. RYP Modül VII “Farmakolojik sınıf etkileri” alt bölümü

RYP Modül VII “Klinik geliştirme ve ruhsatlandırma sonrası deneyime ilişkin önemli tanımlanmış ve potansiyel risklerin ayrıntıları” bölümüne dâhil edilmeyen ancak farmakolojik sınıf dâhilinde yaygın olduğu düşünülen önemli riskler bu bölümde tartışılmalıdır. Tartışma, mekanizmayı, etkiyi (şiddet ve süre) ve aynı ya da benzer farmakolojik sınıf üyeleriyle birlikte görülen sıklık oranını içermelidir.

Yukarıdaki RYP Modül VII “Klinik geliştirme ve ruhsatlandırma sonrası deneyime ilişkin önemli tanımlanmış ve potansiyel risklerin ayrıntıları” bölümüne dâhil edilen riskler

için, RYP'nin bu bölümünde ihtiyaç duyulan tek şey aynı ya da benzer farmakolojik sınıflarda görülenlerle kıyaslanarak verilecek olan söz konusu ilaca ilişkin sıklık oranlarıdır.

Farmakolojik sınıfın diğer üyelerinde de yaygın olarak görülen riskin ilgili ilaca yönelik bir güvenilirlik sorunu teşkil edeceğine dair herhangi bir kanıt bulunmuyorsa, ayrıntılar ve bu durumu destekleyen kanıtlar sunulmalı ve tartışılmalıdır.

2.8.8. RYP Modül VII “Tanımlanmış ve potansiyel riskler (İleri Tedavi Ürünleri versiyonu)”

Doğaları gereği, ileri tedavi ürünleri, gelişmiş tedavi ilaç ürünleri kategorisinde yer almayan diğer tıbbî ürünlerle ilişkilendirilemeyecek bazı özel risklere sahiptir. (Yayımlanacak olan “Güvenlilik ve Etkililik Takibine İlişkin Kılavuz-İleri Tedavi Ürünleri Risk Yönetimi” kılavuzuna bakınız). Bu nedenle, İleri Tedavi Ürünleri için, RYP'nin bu özel versiyonu standart RYP Modül VII'nin yerini almaktadır.

Her ne kadar, 2.8.8.3. bölümünde listelenen tüm riskler İleri Tedavi Ürünlerine özgü ve uygun değilse de, bu bölümde listelenen riskler konuyla en ilgili olanları ve göz önünde bulundurulması gerekenleri bünyesinde barındırmaktadır.

2.8.8.1. RYP Modül VII “Yeni tanımlanmış güvenilirlik sorunları (İleri Tedavi Ürünleri) alt bölümü”

RYP'nin son ibrazından bu yana tespit edilen güvenilirlik sorunları (önemli tanımlanmış ve önemli potansiyel riskler) bu bölümde liste halinde sunulmalı ve aşağıdaki uygun bölümlerde daha da derinlemesine tartışılmalıdır. Güvenlilik sorununun kaynağı bildirilmeli, söz konusu güvenilirlik sorununun önemli tanımlanmış yoksa önemli potansiyel risk mi olduğu belirtilerek (uygun RYP bölümlerinde ayrıntılarıyla) yeni çalışmaların veya risk minimizasyon faaliyetlerinin önerilip önerilmediği dile getirilmelidir.

2.8.8.2. RYP Modül VII “Güvenlilik sorunlarına ilişkin olarak yakın zamanda yapılan çalışmaların raporları (İleri Tedavi Ürünleri)” alt bölümü

Mevcut bir güvenilirlik sorununa yönelik önemli bir etkisi olan sonuçları içeren son RYP'den bu yana gerçekleştirilen çalışmaların raporları (gerek ara dönem gerekse nihai) bu bölümde tartışılmalıdır. Elde edilen sonuçlar güvenilirlik spesifikasyonunun diğer bölümlerine uygun olduğunda dâhil edilmelidir (örn; RYP Modül II; 2.8.8.3 bölümü; RYP Modül VI ve RYP Modül VIII).

2.8.8.3. RYP Modül VII “Önemli tanımlanmış ve potansiyel risk ile ilgili ayrıntılar (İleri Tedavi Ürünleri)” alt bölümü

Bu bölüm en önemli tanımlanmış ve potansiyel risklere ilişkin daha fazla bilgi sunmalıdır. Bu bölümdeki verilerin seçici olması ve mevcut bölümün klinik çalışmalarda görülen advers reaksiyonların listeleri ve tablolarına boğulmuş bir veri yumağı haline gelmemesi ayrıca KÜB 4.8 bölümde yer alan veya önerilen içeriklerden de oluşmaması gerekir.

Önemli risk teşkil edecek durumlar tek bir hasta üzerinde gerçekleşen etkiden, riskin ciddiyeti ve halk sağlığı üzerindeki etkisine kadar pek çok faktöre dayalı olarak belirlenmektedir. Normal şartlar altında, klinik bakımdan önem taşıyan ve/veya kısa ürün bilgilerinin uyarılar ve önlemler bölümünde bulunan veya bulunması gereken her türlü risk, bu bölümde yer almalıdır. Ek olarak, normalde özel uyarılar ve önlemler gerektirecek kadar ciddiyet taşımayan ancak hasta veya donörün önemli bir kısmında meydana gelen, yaşam kalitesini etkileyen ve tedavi edilmediği durumlarda ciddi sonuçlara yol açabilen riskler de bu bölümde belirtilmelidir. İleri tedavi ürünlerine özgü ek riskler aşağıda tanımlanmıştır:

- Canlı donörlere özgü riskler. Örn;
 - Doku temininden önceki aşamalarda, donörlere ait koşullamalardan doğabilecek riskler (örn; immünsüpresyon, sitotoksik ajanlar, büyüme faktörleri),
 - Doku temini süresince veya sonraki aşamalarda, dokunun toplanıp toplanmadığı gözetilmeksizin, donörlerde kullanılan cerrahi/tıbbî yöntemlere bağlı olarak meydana gelebilecek riskler.
- Ürünün kalite özelliklerine bağlı olarak hastalarda meydana gelebilecek riskler. Özellikle;
 - Üretim sırasında kullanılan kaynağın türü ile doku ve hücrelerin (ve ilişkili vücut sıvıları, biyomateryaller, biyomoleküllerin) karakteristik özellikleri ve gerçekleştirilen güvenilirlik testleri,
 - Gen tedavisi tıbbî ürünlerinde, vektörlere bağlı özellikler,
 - Üretimde kullanılan biyolojik olarak aktif maddeler (örn; enzimler, antikorlar, sitokinler, serum, büyüme faktörleri, antibiyotikler),
 - Bitmiş ürünün, fizyolojik olmayan proteinler ve bunların fragmanlarına göre tanımlanan bileşimi, stabilitesi, biyolojik etkinliği ve saflığı bakımından kalite güvencesi ve özellikleri,
 - Bulaşıcı hastalıklardan doğabilecek riskler (örn; viral, bakteriyel, paraziter enfeksiyonlar ve enfestasyonların yanı sıra malignan hastalıklar).
- Ürünün depolanma ve dağıtımından dolayı hastalarda görülebilecek riskler. Örn;
 - Prezervasyon, dondurma ve çözdürmeye ilişkin riskler,
 - Soğuk zincirin kırılması veya diğer türden kontrollü sıcaklık koşullarının bozulmasına yönelik riskler,
 - Ürünün stabilitesine bağlı riskler.
- Uygulama prosedürlerine bağlı olarak hastalarda gelişebilen riskler. Örn;
 - Uygulamadan önceki aşamada, ürünün hazırlanmasında kullanılan biyolojik olarak aktif maddeler (örn; enzimler, antikorlar, sitokinler, serum, büyüme faktörleri, antibiyotikler),
 - Hastanın klinik hazırlığına bağlı olarak gelişebilen riskler,
 - Tıbbî veya cerrahi prosedürlere bağlı olarak gelişebilen riskler (örn; anestezi, infüzyon, transfüzyon, implantasyon, transplantasyon veya diğer bir uygulama yöntemi),
 - Klinik takiplere yönelik riskler (örn. eş zamanlı ilaç tedavisinde veya tedaviden doğan komplikasyonların giderilmesinde oluşabilecek immünsüpresyon, diyagnostik prosedürler, hastaneye yatış),
 - Ürünün standart uygulama yöntemlerinde hatalar veya ihlallerden doğabilecek riskler (örn; çeşitli sağlık kuruluşlarınca/sağlık mesleği mensuplarınca kullanılan farklı uygulama yöntemlerinin sonucunda birbirinden ayrı sonuçların alınması).
- Ürünün hastayla temasından doğabilecek riskler. Örn;
 - İstenmeyen immünojenisite ve sonuçları (örn; anafilaksi, graft-versus-host hastalığı, greft rejeksiyonu (doku reddi), hipersensitivite reaksiyonları, immün bozukluklar dâhil),
 - Hastanın hücrelerinin planlı ve plansız genetik modifikasyonu (apoptoz, fonksiyon değişiklikleri, büyüme ve/veya farklılaşmada meydana gelen değişimler, malignite),
 - Konaklama, greftleme, farklılaşma, migrasyon ve proliferasyonun erken ya da geç dönem sonuçları,

- Gen tedavisi tıbbî ürünlerinde kullanılan vektörlerle enfeksiyona bağlı olarak gelişebilen riskler (vektör tipi, hedef hücreler, persistans, latens ve reaktivasyon potansiyeli, genetik materyalin konakçı genomuna entegrasyon potansiyeli, transgenin uzatılmış ekspresyonu, konakçının genlerinde farklılaştırılmış ekspresyon).
- Hücre iskelesi, matriks ve biyomateryallere ilişkin riskler (örn; biyodegradasyon [biyolojik bozunma], mekanik faktörler).
- Ürünün sürekli kullanımına ilişkin hastada oluşabilecek riskler. Örn;
 - Kurtarma prosedürlerinin varlığı veya antidotların bulunurluğu ve bunlara bağlı riskler,
 - Özellikle malignite ve otoimmünite gibi geç komplikasyonlar,
 - İlgili hastalığın teşhisi veya tedavisinde özgün etkinliği olan önceki dönem, eş zamanlı veya ileri dönem tedavi yöntemlerinin ürün üzerindeki veya tersine ürünün bu diğer tedavi yöntemleri üzerindeki potansiyel etkilerinin göz önünde bulundurulması (örn; yaşam döngüsünün geç evresinde uygulanan immünglobülin tedavisi, antikor gelişimiyle açığa çıkan genin ekspresyonu üzerinde etki yaratabilir).
- Yeniden uygulamaya bağlı olarak gelişebilen riskler. Örn;
 - İmmün reaksiyonlar - anafilaksi, nötralizan antikorlar,
 - Tekrarlayan cerrahi veya tıbbî uygulama prosedürleri.
- Yakın temasla oluşabilecek riskler. Örn;
 - Çevresel risk değerlendirmesine bağlı olarak virüs bulaşımı ve sonuçları.
- Özgün ebeveyn-çocuk riskleri. Örn;
 - Transgenin germ hattı ile bütünleşmesi veya germ hattının diğer türden genetik transformasyonu riski,
 - Fetal transmisyon (örn; vektörler, biyolojik olarak aktif maddeler, hücreler ve enfeksiyöz ajanların transmisyonu),
 - Emzirme dönemindeki çocukların anne sütüne maruziyeti (örn; vektörler, biyolojik olarak aktif maddeler, hücreler ve enfeksiyöz ajanlara maruziyet).

2.8.9. RYP Modül VIII “Güvenlilik sorunlarının özeti”

“Güvenlilik spesifikasyonu” bölümünün sonunda güvenlilik sorunlarına ilişkin bir özet sunulmalıdır. Güvenlilik sorunu:

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

Güvenlilik sorununun ICH tanımı; önemli tanımlanmış risk, önemli potansiyel risk ve önemli eksik bilgi şeklindedir. Ayrıca, ICH-E2E kılavuzu güvenlilik endişesi ve güvenlilik sorununu eş anlamlı olarak kullanmaktadır.

AB’de ise, güvenlilik sorununun tanımında “önemli eksik bilgi” yerine, “eksik bilgi” anlayışı kullanılmaktadır. Bunun nedeni, AB’de ilaca ruhsat verilirken bilgide kabul edilemeyecek açıkların olması durumunda kalite, güvenlilik ve etkililik tam olarak ispat edilemeyeceğinden ruhsat verilemeyeşidir. Aynı nedenle Ülkemizde de güvenlilik sorunu tanımında “önemli eksik bilgi” yerine “eksik bilgi” anlayışı benimsenmiştir.

Önemli tanımlanmış ve önemli potansiyel riskleri arasında belirgin farklılıkların bulunduğu farklı ilaçları kapsayan RYP’lerde RYP Modül VII’deki sunuma benzer bir şekilde, güvenlilik sorunlarına ilişkin özeti alt başlıklara bölmek, ilgili tanımlanmış ve önemli riskleri bahsi geçen başlıklara uygun şekilde özet halinde yerleştirmek yerinde olabilir. Göz önünde bulundurulabilecek başlıklar arasında:

- Etkin maddeye ilişkin güvenlilik sorunları.

- Belirli bir formülasyon veya ilaç verilmiş yoluna ilişkin güvenilirlik sorunları.
- Hedef popülasyona ilişkin güvenilirlik sorunları.
- Reçetesiz satılabilir hale gelen ilaçlara ilişkin riskler.

Güvenlilik sorunlarının başlıklara ayrılması, yalnızca risklerin bazı ilaçlara tam olarak uygulanamaması ve tek bir listenin karışıklığa yol açacağı durumlarda düşünülmelidir.

2.9. RYP III. Bölüm “Farmakovijilans planı”

Farmakovijilans planı, başvuru/ruhsat sahibinin güvenilirlik spesifikasyonunda yer alan riskleri nasıl tespit edeceği ve tanımlayacağını tartışmaya yöneliktir. Farmakovijilans planı aşağıda yer alan hususlar için bir plan sağlamaktadır:

- Yeni güvenilirlik sorunlarının tespit edilmesi.
- Risk faktörlerinin açıklanması da dâhil olmak üzere bilinen güvenilirlik sorunlarının tanımlanması.
- Potansiyel bir güvenilirlik sorununun gerçek olup olmadığının araştırılması.
- Eksik bilgilerin nasıl araştırılacağı.

Farmakovijilans planı risklerin azaltılması, önlenmesi veya hafifletilmesini hedef edinen eylemleri İÇERMEZ.

Farmakovijilans planı Modül RYP VIII’de özetlenen güvenilirlik spesifikasyonuna dayanmalıdır. Farmakovijilans çalışmalarına ihtiyaç duyulup duyulmadığı veya hangi ilâve farmakovijilans çalışmalarına ihtiyaç duyulduğuna dair Kurum ile başvuru/ruhsat sahiplerinin önceden müzakerede bulunması önerilmektedir. Bu noktada risklerin sadece belirli oranının öngörülebilir olduğunu ve dolayısıyla farmakovijilans çalışmalarının rutin bir bölümünü oluşturan sinyal tespitinin mevcut tüm ilaçlar için yeni risklerin belirlenmesinde oldukça önemli bir unsur teşkil ettiğini unutmamak gerekir.

Farmakovijilans faaliyetleri rutin farmakovijilans faaliyetleri ve ilâve farmakovijilans faaliyetleri olmak üzere ikiye ayrılabilir. Başvuru/ruhsat sahipleri her güvenilirlik sorunu için, planladıkları farmakovijilans faaliyetlerini liste halinde sunmalıdır. Farmakovijilans planları ilacın riskleriyle orantılı olmak durumundadır. Eğer rutin farmakovijilansın ruhsatlandırma sonrası güvenilirlik takibi için yeterli olduğu düşünülüyorsa, ilâve önlemlere gerek duyulmadan (örn; güvenilirlik çalışmaları) güvenilirlik sorunlarına karşı “rutin farmakovijilans” başlatılmalıdır.

2.9.1. RYP III. Bölüm “Rutin farmakovijilans faaliyetleri” alt bölümü

Rutin farmakovijilans “İlaçların Güvenliliği Hakkında Yönetmelik”te yer alan hukuki gereksinimleri karşılamak üzere belirlenmiş olan bir dizi faaliyete işaret etmektedir. 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 normal 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.

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 formları ve bu formların kopyaları RYP ek 7’de sunulacak olup talep üzerine bu anket formları erişilir kılınacaktır. Başvuru/ruhsat sahipleri, sağlık mesleği mensupları üzerindeki yükü azaltmak için benzer advers olaylar için aynı ya da benzer anketleri kullanmaları konusunda teşvik edilecektir.

Spesifik anketlerin raporlanan şüpheli advers reaksiyonların takibine yönelik kullanılması olmaları da rutin farmakovijilans süreci olarak değerlendirilecektir.

2.9.2. RYP III. Bölüm “İlave farmakovijilans faaliyetleri” alt bölümü

İlave farmakovijilans faaliyetleri klinik olmayan çalışmalar, klinik çalışmalar veya girişimsel olmayan çalışmalardan oluşabilir. Güvenlilik sorunu; sorunun doğasına, ne ölçüde tanımlandığına ve yapılması düşünülen çalışmanın uygulanabilirliğine bağlı olarak ilave farmakovijilans faaliyeti içermeyebileceği gibi, çok sayıda ilave farmakovijilans faaliyeti de içerebilir. Başvuru/ruhsat sahipleri ilave farmakovijilans faaliyetleri gerektiren durumları göz önünde bulundurmalıdır. Örn; kronik kullanım amaçlı bir ilacın ruhsatlandırma sürecinde ilaç hakkında nispeten kısa döneme ait takip verileri mevcut olabilir. Klinik çalışma veya kohort çalışmalarda yer alan hastaların uzun süreli takibi ilacın uzun dönem etkilerine yönelik ek güvence sağlayabilmektedir. Sadece bir türde karsinogenesisite görülmesi gibi çelişkili pre-klinik veriler içeren bir ilacın beşeri kullanımında artmış kanser riski bulunmadığının doğrulanması için hasta kohortunun uzun süreli takibi de gerekebilmektedir. İlave farmakovijilans faaliyetlerinin gerektiği durumlara başka bir örnek ise, ilaca ait potansiyel bir riskin hedef popülasyon(lar)da önemli arka plan insidansına sahip olması nedeniyle ilacın etkileri ile “normal” insidansı ayırt etmekte güçlüklerle karşılaşılması verilebilir. Söz konusu faaliyetlerinin gereksinimine ilişkin herhangi bir şüphe duyulduğunda Kuruma danışılması gerekmektedir.

İlave farmakovijilans faaliyetlerinin hedef(ler)i söz konusu güvenlilik sorununa bağlı olarak farklılık gösterecektir. Önemli tanımlanmış riskler ve potansiyel risklerde amaç; farklı ya da daha büyük bir popülasyondaki insidans oranını ölçmek, bir referans ilaca kıyasla hız oranını ya da hız farkını ölçmek, doz ve maruz kalma süresi farklı olduğunda riskin nasıl değiştiğini incelemek, risk faktörlerini tespit etmek ya da nedensellik ilişkisini değerlendirmek olabilir. Bilgi eksikliği söz konusu olduğunda amaç sadece risk olasılığını araştırmak ya da risk olmadığına dair güvence vermek olabilir.

Bir güvenlilik sorununu daha derinlemesine araştırma eşiği; endikasyona, hedef popülasyona ve halk sağlığı üzerindeki olası etkisine bağlıdır. Örn; bir aşıya yönelik güvenlilik sorunu metastatik kanserin palyatif tedavisinde kullanılan bir ilacın yarattığı güvenlilik sorunuyla karşılaştırıldığında daha düşük bir eşik değere sahip olmalıdır.

Farmakovijilans planında yer alan çalışmalar, güvenlilik spesifikasyonunda tanımlanan güvenlilik sorunlarıyla ilişkili olmalıdır. Başvuru/ruhsat sahibi güvenlilik sorununun ele alınması veya risk minimizasyon tedbirlerinin etkinliğinin ölçülmesi için hazırlanan tüm çalışmaları farmakovijilans planına dâhil etmelidir. Söz konusu plan gönüllü olarak ruhsat sahiplerince veya Kurum tarafından getirilen yükümlülükler çerçevesinde başlatılan, yürütülen veya finanse edilen tüm ruhsatlandırma sonrası güvenlilik çalışmalarını kapsamalıdır. Spesifik bir güvenlilik sorunu ile ilgili olarak diğer düzenleyici otoriteler tarafından talep edilen çalışmalar da dâhil edilmelidir.

Çalışma protokolünün incelenmesi sırasında çalışmanın ana odağının ruhsatlandırma sonrası güvenlilik çalışmaları (Post Authorisation Safety Study;PASS) veya ruhsatlandırma sonrası etkililik çalışmaları (Post Authorisation Efficacy Study;PAES) amaçlarından birini oluşturmaması veya çalışmanın belirtilen bilimsel amacına ulaşmasının mümkün olmadığına

düşünülmesi halinde başvuru/ruhsat sahibinin çalışmayı değiştirmesi veya farmakovijilans planından çıkarması ve RYP'yi yeniden sunması gerekecektir.

Farmakovijilans planında yer alan farmakoepidemioloji çalışmaları, ilgili mevzuat gereğince tasarlanmalı ve yürütülmelidir. Gerekliğinde çalışmaların hazırlanması ve yürütülmesi sırasında Risk Yönetimi Daire Başkanlığı ve Klinik Araştırmalar Daire Başkanlığı'ndan görüş alınabilir. Kurum, gerektiğinde uzman görüşü talep edebilir. Çalışma protokolleri önceden Kurumumuzca tartışılmış olsa bile, protokollerin bilimsel değerine ilişkin sorumluluk başvuru/ruhsat sahibinde olmaya devam eder.

Bazı güvenlilik sorunları için farmakoepidemiolojik çalışmalardan farklı olarak farmakokinetik çalışmalar, klinik çalışmalar veya ileri pre-klinik çalışmalar gibi ilâve farmakovijilans faaliyetlerinin uygulanması gerekebilir. Bu çalışmaların yürütülmesi esnasında ilgili mevzuat izlenmelidir.

Çalışmanın sonlanması ve son çalışma raporunun yetkili otoritelere sunulmasına kadar farmakovijilans planında yer alan çalışmalara ilişkin protokoller RYP Ek 6'da belirtilmelidir. Önemli dönüm noktalarını ve bitiş tarihini etkilemeyen protokol değişiklikleri RYP'nin güncellenmesini gerektirmez.

Ruhsat sahibi zorunlu olarak yürütmesi gereken çalışmalar için çalışma protokolünü Kuruma sunar. Diğer çalışmalar için çalışma protokolünün başlık ve özetiyle birlikte son çalışma raporunun özetini eklemelidir.

İlâve farmakovijilans faaliyetlerinin çalışma rapor özetleri RYP Ek 9'a eklenmelidir. İlacın yarar/risk dengesine yönelik yeni bir verinin etkisi dikkatli bir şekilde değerlendirilmeli, güvenlilik spesifikasyonu, farmakovijilans planı ve risk minimizasyon tedbirleri bu doğrultuda güncellenmelidir.

2.9.2.1. Ruhsatlandırma sonrası güvenlilik çalışmalarına ilişkin özel durumlar

a. Risk minimizasyon tedbirlerinin etkinliğini ölçen çalışmalar

Güvenlilik sorunlarına karşı geliştirilen risk minimizasyon tedbirlerinin etkinliğini ölçen çalışmalar risk minimizasyon planına dâhil edildiği gibi farmakovijilans planında da ayrıntılı şekilde yer almalıdır.

b. İlaç kullanım çalışmaları

İlaç kullanım çalışmaları güvenlilik verilerinin toplanması amacıyla başlatılmasa da risk minimizasyon faaliyetlerinin etkin olup olmadığı ve hedef popülasyonların demografik özellikleri hakkında yararlı bilgiler sağlayabilir. Eğer ilaç kullanım çalışmaları yapılıyorsa, farmakovijilans planına dâhil edilmelidir.

c. Ortak çalışmalar

Güvenlilik sorunlarının bir ilaçtan fazlasına yönelik olması halinde Kurum, ilgili ruhsat sahiplerini ortak ruhsatlandırma sonrası güvenlilik çalışması hazırlamalarına teşvik eder. Kurum tarafından belirlenen makul bir süre zarfında ilgili ruhsat sahiplerinin ortak bir protokol üzerinde mutabık kalamamaları halinde Kurum bir ruhsatlandırma sonrası güvenlilik çalışması tanımlayabilir ve belirli bir süre zarfında ilgili ruhsat sahiplerinin uygulamaya geçirmesi gereken ortak temel bir protokol veya temel unsurları içeren bir protokol belirleyebilir. Bu nedenle söz konusu çalışma ruhsat sahiplerinin yerine getirmesi gereken bir koşul haline gelir ve çalışmanın RYP'de belirtilmesi gerekir. Aynı etkin maddenin, çok sayıda ruhsat sahibinin olduğu bazı durumlarda da, ortak çalışma istenebilir.

d. Kayıt çalışmaları

Kayıt çalışması yapılması halinde RYP'de yer almalıdır.

2.9.3. RYP III. Bölüm “İlave farmakovijilans gereksinimleriyle birlikte güvenlilik sorunlarına ilişkin eylem planları” alt bölümü

Yalnızca ilâve farmakovijilans faaliyetleriyle birlikte sunulacak güvenlilik sorunlarında her güvenlilik sorunu için bildirilecek eylem planı aşağıdaki yapıya göre ibraz edilecektir:

- Güvenlilik sorunu.
- Önerilen eylem(ler).
- Önerilen eylem(ler)in bireysel hedefleri (örn; güvenlilik sorununun hangi yönünü tanımlamaya çalışmaktadır gibi).

Her eylem için:

- Bireysel eylemlerin aşamaları.
 - Basamaklar.
 - Eylemlerin dönüm noktaları (beklenen tarihler dâhil).

“Önerilen eylemler” bölümü altında listelenecek ilâve farmakovijilans faaliyetlerinin yanı sıra, gerçekleştirilen çalışmalara ilişkin protokoller (veya taslaklar) RYP ek’5 de sunulacaktır.

2.9.4. RYP III. Bölüm “İlave farmakovijilans faaliyetlerinin özet tablosu” alt bölümü

Farmakovijilans planı; ilacın kullanımına bağlı olarak oluşan riskleri belirlemeye ve tanımlamaya yarayan farmakovijilans faaliyetlerinin tasarlanması olarak tanımlanır. Bu faaliyetlerden bazıları ruhsatlandırma koşulu olarak hem ilacın yarar/risk durumu açısından anahtar rol oynadığı için hem de istisnai durumlar altında ruhsatlandırma bağlamında özel zorunluluk olduğu için uygulanabilir [bkz. Beşeri Tıbbî Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği Madde 10 (Özel Durumlarda Ruhsatlandırma) ve Ek 1 (İstisnai Durumlardaki Başvurular için Gerekli Belgeler)]

Farmakovijilans planı aynı zamanda ruhsat sahibi tarafından belirli güvenlilik endişeleri ile yönlendirilen ve bu anlamda yukarıda belirtilen şekilde özel zorunluluk olmadan gerçekleştirilen ve finanse edilen çalışmaları da kapsar. Bu çalışmalar devam eden veya planlanmış olabilir, başka sağlık otoriteleri tarafından talep edilmiş, Kurum tarafından özellikle talep edilmiş veya başvuru sahibi/ruhsat sahibi tarafından önerilip Kurumca onaylanmış ve farmakovijilans planının bir parçasını oluşturacak çalışmalar olabilir. Ayrıca, riskin en aza indirilmesi amacıyla düzenlenen faaliyetlerin etkinliğinin değerlendirilmesi amacıyla da gerçekleştiriliyor olabilir.

Farmakovijilans planının özet tablosu tüm paydaşlara faaliyetin hangi kategorisinin, farmakovijilans planındaki hangi kısma karşılık geldiği konusunda açıklık sağlamalıdır, örnek olarak:

1. Kurum tarafından ruhsatlandırma sonrası çalışma yapılması koşuluyla ruhsat verilmesi halinde.
2. Kurum tarafından ruhsatlandırma sonrası güvenlilik/etkililik çalışmasının istenmiş olması halinde.
3. RYP’de güvenlilik sorununun araştırılmasına veya riskin en aza indirilmesi için yürütülen faaliyetlerin etkinliğinin değerlendirilmesine ihtiyaç duyulması halinde.
4. Güvenlilik endişesinin araştırılmasının veya riskin en aza indirilmesi faaliyetlerinin etkinliğinin ölçülmesinin belirgin derecede önem taşımadığı ancak güvenlilik bilgisi elde etme olasılığı olan ruhsat sahibi tarafından yürütülen diğer çalışmalar olması halinde.

Tablo 2. 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 güvenlik/etkililik çalışmasının istenmiş olması halinde.	Girişimsel	2
	Girişimsel olmayan	2
RYP’de güvenlik sorununun araştırılmasına veya riskin en aza indirilmesi için yürütülen faaliyetlerin etkinliğinin değerlendirilmesine ihtiyaç duyulması halinde.	Girişimsel	3
	Girişimsel olmayan	3
Güvenlik endişesinin araştırılmasının veya riskin en aza indirilmesi faaliyetlerinin etkinliğinin ölçülmesinin belirgin derecede önem taşımadığı ancak güvenlik bilgisi elde etme olasılığı olan ruhsat sahibi tarafından yürütülen diğer çalışmalar olması halinde.	Girişimsel	4
	Girişimsel olmayan	4

Kategori 1-3’e giren faaliyetler için aşağıdaki özet tablo kullanılmalıdır:

Faaliyetin tanımı	Önemli aşamalar (faaliyet başına birden fazla olabilir)	Bitiş tarihi (faaliyet başına birden fazla olabilir)

Kategori 4’e giren faaliyetler için aşağıdaki özet tablo kullanılmalıdır:

Faaliyetin tanımı	Sonuçların alınabileceği tahmini tarih

2.10. RYP IV. Bölüm “Ruhsatlandırma sonrası etkililik çalışmaları için planlar”

Etkililik ruhsatlandırma sırasında değerlendirilir ve doğası gereği sınırlı süreye sahip (örn; genellikle 6 ay-3 yıl arasında) klinik araştırma verilerine dayanır. Ruhsatlandırılacak bir ilacın yarar (ilacın etkililiği)/risk dengesi pozitif olmalıdır. Ruhsatlandırma sonrası birçok riskin tanımlanması durumunda, zaman içinde yararın sabit kalacağı öngörülebilirse de, her zaman geçerli olmayabilir.

Birçok ilaç için ruhsatlandırma sonrası etkililik çalışmasına gerek olmayacaktır. Buna rağmen, etkililik zaman içinde değişkenlik gösterebilir ve hastalardaki sabit etkililik varsayımı doğru olmayabilir ve ruhsatlandırma sonrası daha uzun etkililik verisine ihtiyaç duyulabilir.

Aşağıda yer alan belirli ilaçlar için pazarlama sonrası gözetimin bir parçası olarak etkililiğin uzun dönem takibi gereklidir:

- Pediyatrik endikasyon içeren ruhsat başvuruları.
- Mevcut ruhsatlı endikasyona pediyatrik endikasyonun ekleneceği başvurular.
- Pediyatrik kullanım için ruhsat başvurusu.
- İleri tedavi ürünleri.

Etkililiği konusunda endişe duyulan ve bu endişelerin ancak ilaç pazarlandıktan sonra çözülebileceğinin düşünüldüğü ilaçlar için veya hastalığa ilişkin anlayışın veya klinik metodolojinin daha önceki etkililik değerlendirmelerinin anlamlı şekilde tekrar gözden geçirilmesi gerektiğini göstermesi halinde ruhsatlandırma sonrası etkililik çalışmasının yapılması istenebilir.

Ruhsatlandırma sonrası etkililik çalışmaları sadece mevcut endikasyon(lar) için yapılabilir. İlâve endikasyonları araştırmak amacıyla yapılamaz.

2.10.1. RYP IV. Bölüm “Mevcut etkililik verilerinin özeti” alt bölümü

Önerilen herhangi bir ruhsatlandırma sonrası etkililik çalışmasının arka planı olarak RYP özetinin oluşturulması için; ilacın etkililiğinin özeti ve bu özeti temeline oluşturan çalışmalar ve sonlanım noktalarına ihtiyaç vardır. RYP'nin birden fazla ilacı kapsamı halinde ilaçlara ait bilgiler, RYP modülünün özetinden kolayca anlaşılabilir olmalıdır. Benzer şekilde, birden fazla endikasyonu olan ilaçların bu endikasyonların her birine dair ayrı etkililik özetleri bulunmalıdır.

Etkililik özeti (endikasyon/popülasyon başına en fazla bir sayfa) açık bir dille yazılmalı ve aşağıda belirtilenleri içermelidir:

- Tedavinin mevcut (altın) standartları.
- İlacın hangi terapötik usul ve tekniklere uyduğu (örn; ilk basamak, relaps vb).
- Standarda karşı hangi ilacın karşılaştırıldığı hakkında kısa bir açıklama.
- Pivotal çalışmalar ve tedavi rejimlerindeki hastaların sayısı.
- Anlaşılır bir dille açıklanan sonuçlar.

Aşağıda belirtilen alanlar kısaca tartışılmalı ve daha ileri ruhsatlandırma sonrası çalışmaların gerekliliği değerlendirilmelidir:

- Etkililik değerlendirmesinin temeline oluşturan sonlanım noktalarının sağlamlığı.
- Etkililik verisinin hedef kitledeki tüm hastalara uygulanabilirliği.
- Günlük tıbbî uygulamalarda ilacın etkililiğini etkileyebilecek faktörler.
- Alt popülasyonlarda tedavinin yararlarının değişkenliği.

RYP'ye yapılacak güncellemelerde, etkililiği etkileyecek devam niteliğindeki herhangi bir veri belirtilmeli ve ilacın yararlarına olan etkisi tartışılmalıdır.

2.10.2. Ruhsat sonrası etkililik çalışmalarına ilişkin tablolar

Zaman çizelgeleri ve önemli aşamaları içeren planlanmış çalışmalara genel bakışı gösteren bir özet tablo, bu çalışmaların (taslak) protokolleri ile RYP ek 8’de yer almalıdır.

Ruhsatlandırma koşulları olan etkililik çalışmaları da RYP’nin bu kısmına dâhil edilmelidir.

Ruhsatlandırma koşulu olan etkililik çalışmaları

Çalışmanın tanımı	Önemli aşamalar (çalışma başına birden fazla olabilir)	Bitiş tarihi (çalışma başına birden fazla olabilir)

Diğer ruhsatlandırma öncesi ve sonrası etkililik çalışmaları

Çalışmanın tanımı	Önemli aşamalar (çalışma başına birden fazla olabilir)	Bitiş tarihi (çalışma başına birden fazla olabilir)

2.11. RYP V. Bölüm “Risk minimizasyon tedbirleri”

Başvuru/ruhsat sahibi güvenilirlik spesifikasyonuna dayanarak, her bir güvenilirlik endişesi için hangi risk minimizasyon faaliyetinin gerekli olduğunu belirlemelidir. Risk minimizasyon planı, bireysel güvenilirlik endişeleri ile ilişkili riskleri azaltacak olan risk minimizasyon tedbirlerinin ayrıntılarını içermelidir. Hangi risk minimizasyon faaliyetinin hangi durumda kullanılacağına dair kesin bir kural koymak mümkün değildir. Çünkü her güvenilirlik endişesinin olgu bazında ve riskin şiddetine, sunulan sağlık hizmetine, ilacın endikasyonuna, farmasötik formuna ve hedef kitleye bağlı olarak değerlendirilmesi gerekmektedir. Bir güvenilirlik endişesi birden fazla risk minimizasyon tedbirini içerebilir.

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. Çoklu risk minimizasyon planlarına örnek teşkil edebilecek durumlar aşağıda yer almaktadır.

- Yasal statü olarak “reçeteye tabî” ve “reçeteye tabî olmayan” ilaçlara ait bir etkin madde.
- Majör riskleri olan ilaçlar ve tıbbî uzmanlık alanları arasında çakışması olanlar. İkinci durumda, değişik uzmanların, uzmanlık alanlarının farklılık göstermesinden dolayı değişik eğitim ihtiyaçları olabilir. Örn; QT aralığında önemli bir uzamaya sebebiyet veren bir etkin madde için bu güvenilirlik uyarısına ilişkin ve diğer ilaçlarla etkileşimi anlatan açıklayıcı bir eğitim materyaline kardiyologlar için muhtemelen ihtiyaç duyulmayacaktır. Ancak bu konuda özel bir deneyime sahip olmadığı düşünülen pratisyen veya ortopedi cerrahlarının söz konusu eğitim materyallerine ihtiyacı olabilir.
- Hedef kitleye bağlı olarak major riskleri arasında farklılık olan etkin maddeler.

Risk minimizasyon faaliyetleri, rutin (örn; onaylı ürün bilgisi doğrultusundaki önlemler)

veya ilâve risk minimizasyon faaliyetlerinden (örn; sayın sağlık mesleği mensubu mektubu/eğitim materyalleri/kontrollü dağıtım sistemleri) oluşabilir. Tüm risk minimizasyon tedbirlerinin açıkça ifade edilebilir hedefleri olmalıdır.

Tüm risk minimizasyon tedbirlerinin ve hedeflenen etkinliğin belli aralıklar ile gözden geçirilmesi gerekmektedir (bkz 2.11.4).

2.11.1. RYP V. Bölüm “Rutin risk minimizasyonu” alt bölümü

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

- KÜB,
- Etiket,
- Kullanma talimatı (KT),
- Ambalaj boyutu,
- İlacın yasal statüsü ile bağlantılıdır.

Sağlık mesleği mensupları ve hastalara ilaçlar hakkında bilgi veren, kontrollü ve standart formata sahip KÜB ve KT, riski minimize etmede önemli bir rol oynarlar. Ambalajın tasarımı ve hatta formülasyonun kendisi, ilaç kullanım hatalarını önlemede önemli rol oynar.

a. 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 önemli bir risk olduğu düşünülüyorsa veya ilacın genel popülasyona erişme potansiyelinin kontrol altına alınması ihtiyacı bulunuyorsa, küçük bir ambalaj büyüklüğü de yararlı olabilir.

b. Yasal statü

Bir ilacın piyasada bulundurulabileceği koşulların kontrol altında tutulması, ilacın kullanımı veya yanlış kullanımıyla ilişkili risklerin azaltılmasını mümkün kılar. Bu, ilacı reçete etmesine veya temin etmesine izin verilenlerin kimler olacağını ya da bir hastanın ilacı hangi koşullarda alabileceğinin kontrol edilmesiyle elde edilebilir.

Ruhsat verildiğinde; bu ruhsat, ilacın tedarik edilmesi ve kullanımıyla ilgili olarak dayatılan şartları ve sınırlamaları ve hatta hangi koşullar altında hastaların kullanımına sunulabileceğini ayrıntısıyla açıklamalıdır. 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 dikkate 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 donanımına 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.

“Uzman” kavramı “<hastalığın> tedavisinde uzman olan hekim” olarak tanımlanmaktadır. Kullanımı hastane ortamı ile sınırlamak ilacın sadece uzman hekim tarafından reçete edilmesini güvence altına almaktadır. Fakat bu da hastaların her reçete yazımı için hastaneye gitmelerinden doğacak olumsuzlukları dengeleyecek şekilde düzenlenmelidir. İlacın nerede güvenli bir şekilde uygulanabileceği de sürekliliğin sağlanması anlamında dikkate alınmalıdır. Örnek olarak; “klinik” kelimesinin ülkeden ülkeye farklılık gösteren ikincil anlamları olması nedeniyle, klinik kelimesi yerine ihtiyaç duyulan teçhizat belirtilmelidir: Örn; “resüsitasyon ekipmanının bulunduğu yerin kullanımı” gibi...

Özel reçeteye tabî ilaçlar

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

- İlacın, 1961 ve 1971 tarihli Birleşmiş Milletler Sözleşmeleri gibi uluslararası sözleşmeler kapsamında narkotik veya psikotrop 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.

Güvenlilik sorunlarının büyük bir kısmı rutin risk minimizasyon faaliyetleriyle yeterli düzeyde ele alınabilir. Ancak, bazı riskler için risk minimizasyon faaliyetleri yeterli olmayacaktır ve ilâve risk minimizasyon faaliyetleri gerekecektir.

2.11.2. RYP V. Bölüm “İlâve risk minimizasyon faaliyetleri” alt bölümü

İlâve risk minimizasyon faaliyetleri, yukarıda listelenen rutin risk minimizasyon faaliyetlerine dâhil olmayan tedbirleri içerir. İlâve risk minimizasyon faaliyetleri, sadece ilacın güvenli ve etkili kullanımı için önerilmeli, bilimsel temele dayanmalı, uygun niteliklere sahip kişiler tarafından geliştirilmelidir. Eğer ilâve risk minimizasyon faaliyetleri önerilirse, bunların neden gerekli olduğunun ayrıntılandırılması ve doğrulanması gereklidir.

Birçok ilâve risk minimizasyon aracı, KÜB ve KT’de yer alan bilgileri artırmayı amaçlamaktadır. İletişim materyalleri risk minimizasyon hedeflerine odaklanmalı ve pazarlama kampanyalarının promosyon materyalleri ile birlikte veya bu materyallerle karışmış veya kombine halde olmamalıdır.

Risk minimizasyon faaliyetlerinin geliştirilmesi sırasında uygun uzmanların müdâhil olması esastır.

İlâve risk minimizasyon faaliyetlerinin tüm ayrıntılarının (taslaklar dâhil) RYP Ek 10 ve 11’de sunulması gereklidir.

Eğitim Materyali

Eğitim materyallerinin ilacın tanıtıma yönelik öğeler taşıyamaması gerekmektedir.

Kurum; eğitim materyallerinin son versiyonlarını, materyalin uygun tasarım ve biçimde hazırlandığına ve ilacın tanıtımına yönelik olmadığına yönelik olarak kontrol eder ve onaylar.

Halk sağlığı bakımından, başvuru/ruhsat sahiplerinin aynı etkin madde için, hastaların

karişıklık yaşamalarına engel olabilmek için mümkün olduğunca plan, içerik, renk ve biçim açısından benzer eğitim materyallerine sahip olması gereklidir. Bu gereklilik hasta uyarı kartı ve hasta izlem kartı gibi diğer hasta materyalleri için de genişletilip uygulanabilir. Bu nedenle, başvuru/ruhsat sahiplerinin şirket logolu veya diğer markalı, patentli materyallerin eğitim materyallerinde kullanılmasından kaçınılması şiddetle tavsiye olunmaktadır.

2.11.3. Risk Minimizasyon Plan(lar)ının Formatı

Güvenlilik spesifikasyonlarının özetinde tanımlanan her güvenlik endişesi belirtilmelidir. Önerilen herhangi bir risk minimizasyon faaliyeti yoksa risk minimizasyonu hedefinin karşısına “önerilmedi” girilmelidir.

Her bir güvenlik endişesi için, aşağıdaki bilgiler temin edilmelidir:

- Risk minimizasyon faaliyetlerinin hedefleri.
- Rutin risk minimizasyon faaliyetleri.
- İlâve risk minimizasyon faaliyetleri (varsa), bireysel hedeflerin ve doğrulamaların neden gerektiği.
- Belirlenen hedeflere ulaşılması açısından her bir risk minimizasyon faaliyetinin ne kadar etkin olduğunun değerlendirilmesi.
- Risk minimizasyonunun hedefinin belirlenmesi, (örn; değerlendirme başarısı için kriterlerin neler olduğu).
- Değerlendirme ve raporlamanın dönüm noktaları.

Rutin risk minimizasyon faaliyetleri için, KÜB içinde önerilen metin veya özet, güvenlik endişesi ile önerilen diğer rutin risk minimizasyon faaliyetlerinin ayrıntıları ile birlikte temin edilmelidir.

2.11.4. RYP V. Bölüm “Risk minimizasyon faaliyetlerinin etkinliğinin değerlendirilmesi” alt bölümü

Risk minimizasyon tedbirleri, ilaca maruz kalınmasıyla ilişkilendirilen bir advers reaksiyonun ortaya çıkmasını önleme, meydana gelme olasılığını azaltma ya da oluşursa, şiddetini azaltma amacı taşıyan halk sağlığı müdahaleleridir. “Risk minimizasyon tedbiri”, “risk minimizasyon faaliyeti” ve “riski en aza indirme faaliyeti” terimleri İFU’da eş anlamlı olarak kullanılmaktadır. Risk minimizasyon faaliyetlerinin amaca ulaşmadaki başarısı, ilacın yaşam döngüsü boyunca advers reaksiyonlarının zararlarının en aza indirilmesi ve böylelikle yarar/risk profilinin genelini optimize edilmesinin sağlaması açısından değerlendirilmelidir.

RYP güncellendiği zaman, risk minimizasyon planı rutin ve/veya ilâve risk minimizasyon faaliyetlerinin etkisini değerlendirmeyi içermelidir. Risk minimizasyon faaliyetlerinin veya diğer resmî değerlendirmelerin etkilerini değerlendiren çalışmaların sonuçları varsa onlar da eklenmelidir. Bu kritik değerlendirmenin bir parçası olarak, ruhsat sahibi, risk minimizasyon faaliyetlerinin zayıflığı veya başarısına katkı sağlayan faktörleri gözlemlemelidir. 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 güvenlik endişesi için, ilâve ya da farklı bir risk minimizasyon faaliyetinin gerekli olup olmadığını daima yorumlamalıdır.

Bazen olumlu yarar/risk dengesini sağlamak için risk minimizasyonun yeterli olmadığı ve ilacın pazardan çekilmesinin ya da yararları risklerinden ağır gelen hastalar için sınırlandırılmasını sağlamanın daha uygun olacağı yargısına varılabilir.

2.11.5. RYP V. Bölüm “Risk minimizasyon tedbirlerinin özeti” alt bölümü

Güvenlilik sorunu ile rutin ve ilâve risk minimizasyon faaliyetlerini özetleyen tablo sunulmalıdır.

2.12. RYP VI. Bölüm “Risk yönetimi planındaki faaliyetlerin özeti”

Toplam olarak sekiz alt bölümden oluşan özet bölümü, risk minimizasyon faaliyetleri üzerine spesifik olarak odaklanarak RYP'nin anahtar elementlerini içermelidir. İlgili ilacın güvenilirlik spesifikasyonu, potansiyel ve tanımlanmış riskler kadar eksik bilgi ile de ilgili önemli bilgiler içermelidir.

2.12.1. RYP VI. Bölüm “RYP özetinin format ve içeriği” alt bölümü

Bu bir bilimsel özetdir ve sağlık mesleği mensubu olmayanlar için hazırlanmıştır. RYP birden fazla ilacı kapsıyorsa VI. Bölüm her bir ilaç için ayrıca hazırlanmalıdır. Dengeli bir özet sunmak için, RYP içinde tartışılan riskler, ilacın yararları ile birlikte içeriğe ilâve edilmelidir. Teknik terimler veya kısaltmalardan kaçınılmalı ve gerekli görülürse tümüyle açıklanmalıdır.

RYP Bölüm VI'nın özeti; RYP'nin I. ve VIII. Modülleri ile IV. ve V. Bölümleri temel alınarak hazırlanmalıdır:

- Hastalık epidemiyolojisinin gözden geçirilmesi.
- Tedavinin yararlarının özeti.
- Tedavinin yararları ile ilgili bilinmeyenler.
- Güvenlilik sorunlarının özeti.
 - Önemli tanımlanmış riskler
 - Önemli potansiyel riskler
 - Eksik bilgi
- Güvenlilik endişesi olan konulardaki risk minimizasyon faaliyetlerinin özeti.
- Planlanan ruhsatlandırma sonrası geliştirme planı.
- Ruhsat almanın ön koşulu olan çalışmalar (bkz. alt bölüm 2.9.4 ve 2.10.2).
- Zaman içerisinde risk yönetimi planında meydana gelen büyük değişiklikler.

Her bir bölümde verilmesi gereken bilgi; kısa, konuya odaklanmış ve şablonlarda verilen kelime sınırına uyacak şekilde olmalıdır.

2.12.2. RYP VI. Bölüm “Hastalık epidemiyolojisinin gözden geçirilmesi” alt bölümü

Başvuru/ruhsat sahibi, hedef kitleye uygun bir dil ile tedaviye veya hastalığı önlemeye yönelik olarak (RYP Modül I'de sunulduğu gibi) hastalık/durum epidemiyolojisini özetlemelidir. Eğer ilaç farklı şiddetlerdeki hastalıklar için kullanılıyorsa, bu gerçek vurgulanmalı ve tartışılmalıdır. Olgusal doğruluğu korurken, hastalığa ait morbidite ve mortalitenin sunulması konusunda hassasiyet gösterilmelidir. Eğer sağkalım göstergeleri kullanılarak tedavinin başarısı ölçülürse, gerçeklere uygun şekilde vurgu yapılarak, tanım olarak sağkalım (örn; 5 yıl yaşama) göstergelerinin geçmiş tedaviler ile bağlantılı olduğu belirtilmelidir.

Eğer ilaç teşhis amacıyla kullanılıyor ise, anestezi için veya belirli bir hastalık/durum ile bağdaşmayan benzer bir kullanıma sahip bir ilaç ise gözden geçirmenin bu bölümü atlanabilir.

2.12.3. RYP VI. Bölüm “Tedavinin yararlarının özeti” alt bölümü

Bu alt bölüm şablondaki izin verilen kelime sayısı dikkate alınarak pivotal çalışmaların sonuçları ile tamamlayıcı olabilecek önemli kanıtlarla ilgili çok kısa anahtar mesajlardan oluşmalıdır.

2.12.4. RYP VI. Bölüm “Tedavinin yararları ile ilgili bilinmeyenler” alt bölümü

Etkililiğin hedef popülasyondaki tüm hastalara uygulanıp uygulanamayacağı tartışılmalıdır. Kısaca hedef popülasyondaki deneyimlerin nerede kısıtlı olduğu ve bu insanlarda farklı bir etkililik mi beklendiği konusu açıklanmalıdır (örn; yaşa, cinsiyete, ırka ve organ yetmezliğine bağlı faktörler).

2.12.5. RYP VI. Bölüm “Güvenlilik sorunlarının özeti” alt bölümü

Bu bölüm, halk için uygun bir dil ile, kısaca güvenlilik endişelerini tanımlar. Önemli tanımlanmış riskler ve önlenebilirlikleri için, güvenlilik sorunlarının sıklığını ve şiddetini içermesi gereklidir.

Risk	Bilinen	Önlenebilirlik
Risk 1		
Risk 2 vb.		

Önemli potansiyel risklerin neden potansiyel risk olarak düşünüldüğü (örn; hayvan çalışmalarında toksikoloji, farmasötik sınıfın diğer üyelerindeki bilinen etki) belirsizliklerle birlikte açıklanmalıdır (örn; “aynı sınıftaki diğer ilaçlarda meydana geldi, fakat bu ilaç için 3.761 kişide yapılan klinik araştırmalar sırasında gözlemlenmedi”).

Risk	Bilinen
Risk 1	
Risk 2 vb.	

Eksik bilgi için (yukarıdaki format kullanılarak), güvenlilik sorunu ile ilgili olarak çalışılmamış olduğu ya da yetersiz çalışıldığı, hedef kitle ile bağlantısı ve ne gibi tavsiyeler verileceği belirtilmelidir (örn; kontrendikasyon, dikkâtle kullanılması, vb.).

2.12.6. RYP VI. Bölüm “Güvenlilik endişesi olan konularda risk minimizasyon faaliyetlerinin özeti” alt bölümü

İlave risk minimizasyon tedbirleri gereken her bir güvenlilik endişesi için alınan tedbirlerin özeti sağlanmalıdır. Her tedbirin amacı ve gerekçesi, önerilen eylemlerle birlikte belirtilmelidir. Örneğin:

Bu ilâve risk minimizasyon tedbirleri aşağıdaki riskler içindir:

Kan pıhtıları (Tromboembolik olaylar)

Sağlık mesleği mensupları ve hastaların eğitimi

Amaç

Hastalar ve sağlık mesleği mensuplarının tromboembolik olayların gerçekleşme riskini ve riskin uygun şekilde yönetilmesini anlamaları.

Önerilen eylemler

- Eczacılar ve hekimlere riskler ve alınacak tedbirler konusunda uyarılar içeren eğitim materyalleri temin edilecek.
- Hasta kitapçığı tromboembolik olayların semptomları ve acil tıbbî yardım almanın önemi hakkında bilgilendirecek.
- Lansman öncesi sağlık mesleği mensupları ile doğrudan iletişim (“Sayın Sağlık Mesleği Mensubu Mektubu”)

Belirli bir endikasyon veya popülasyon için güvenlilik sorunlarının yaşandığı durumlarda veya ileri tedavi ürünlerinin söz konusu olduğu durumlarda, riskleri Modül VII içinde önerilen başlıklar halinde yapılandırmak uygun olur.

2.12.7. RYP VI. Bölüm “Planlanan ruhsatlandırma sonrası geliştirme planı” alt bölümü

Veriler, etkililik çalışmaları ve ilâve güvenlilik endişesi incelemeleri açısından, planlanan faaliyetleri sunacak şekilde tablo haline getirilmelidir. Bu tablo, bölüm 2.9.4. ve 2.10.2’den alınan verileri beraber içerir. Tablonun her bir satırı çalışmanın adını, hedeflerini, belirlenen güvenlilik endişesini veya etkililik konularını, durumu ve sonuçların planlanan sunum tarihini içermelidir.

Ruhsatlandırma sonrası gelişim planının çalışmalar listesi

Çalışma	Hedefler	Belirlenen güvenlilik endişesi/etkililik konuları	Durum	Final ve ara sonuçların planlanan başvuru tarihi
Çalışma 1				
Çalışma 2 vb.				

Ruhsatlandırma koşulu olan çalışmalar

Yukarıdaki tabloda yer alan çalışmaların hangilerinin ruhsatlandırma koşulu olarak yapılmasının istendiği belirtilmelidir (örn; “Yukarıdaki hiç bir çalışma ruhsatlandırma koşulu olan çalışma değildir”).

2.12.8. RYP VI. Bölüm “Zaman içerisinde risk yönetimi planındaki büyük değişikliklerin özeti” alt bölümü

Bu tablo, kronolojik sırayla RYP’deki bütün önemli değişikliklerin listesini sunmalıdır. Bu, örneğin yeni güvenlilik endişeleri eklendiğinde veya var olanlar çıkarıldığında veya değiştirildiğinde RYP’nin tarih ve versiyon numarası, yeni çalışmalar eklendiğinde veya bitirildiğinde RYP’nin tarih ve versiyon numarası, risk minimizasyon faaliyetlerindeki değişikliklerin kısa özeti ve bu değişikliklerin onaylandığı tarihleri içerir. Güvenlilik endişeleri ve çalışmalar için tarih, RYP’ye ilk eklendiği tarih olmalıdır.

2.13. RYP VII. Bölüm “Ekler”

Risk yönetimi aşağıda listelenen ekleri içermelidir. Ek 2-3, 10 ve 11 her bir ilaç için RYP’nin içinde sunulmalıdır. Eğer verilen ek için herhangi bir bilgi mevcut değilse belirtilmelidir. Eğer tek bir çalışma RYP’nin III. ve IV. bölümlerindeki konulara işaret ediyorsa, RYP Ek 6’da, çapraz referans olarak RYP Ek 8’de yer almalıdır.

RYP ek 2: Son onaylı (veya ilaç ruhsatlı değilse önerilen) AB ve yerel KÜB ve kullanma talimatı.

RYP ek 3: Dünya çapında ruhsatlandırma durumu aşağıdaki bilgilerle birlikte verilir:

- mevcut ruhsat durumu (ruhsatlı/başvurusu reddedilmiş/inceleme altında/askıda/geçerlilik süresi dolmuş/geri çekilmiş).
- onay/red/askıya alınma/geçerlilik süresinin bitmesi/geri çekilme tarihleri.
- piyasaya verilme/piyasadan çekilme tarih(ler)i.
- ticari isim(ler).
- diğer açıklayıcı yorumlar.

- RYP ek 4: Devam eden ve tamamlanmış klinik araştırma programının özeti.
- RYP ek 5: Devam eden ve tamamlanmış farmakoepidemiolojik çalışma programının özeti.
- RYP ek 6: RYP'nin III. bölümündeki "İlave farmakovijilans faaliyetlerinin özet tablosu" alt bölümündeki 1-3 kategorilerindeki önerilen ve devam eden çalışmaların protokolleri.
- RYP ek 7: Spesifik advers olay takip formları.
- RYP ek 8: RYP IV. bölümdeki önerilen ve devam eden çalışmaların protokolleri.
- RYP ek 9: RYP III-IV. bölümlerdeki yeni çalışma raporlarının özeti.
- RYP ek 10: Önerilen ilâve risk minimizasyon faaliyetlerinin ayrıntıları (eğer uygulanabilirse).
- RYP ek 11: Eğer uygulanabilirse, sağlık mesleği mensuplarına ve hastalara sağlanan materyallerin örnekleri.
- RYP ek 12: Diğer destekleyici veriler (referans alınan materyali de içeren).

2.14. Risk yönetimi planı ile periyodik yarar/risk değerlendirme raporu arasındaki ilişki

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 bütünlük olarak yapılması iken RYP'ninki, ruhsatlandırma öncesi ve sonrası yarar/risk yönetimi ve planlamasıdır. Bu iki belge birbirinin tamamlayıcısıdır. Pek çok ilaç için her iki belgenin de hazırlanması gerekirken, ilacın yaşam döngüsünün neresinde olunduğuna bağlı olarak bazı ilaçlar için yalnızca biri gerekecektir. Bu nedenden ötürü, her iki belgenin de "tam ve bağımsız" olması gerekmekte ama aynı çalışmanın tekrarlanmasının engellenmesi için bazı modüllerin ortak olabileceği beklenmektedir.

PYRDR genel güvenilirlik profilini belirli zaman aralıklarında, ilacın bütünlük yarar/risk değerlendirmesinin parçası olarak inceler ve bu nedenle ilacın (ve çok daha geniş bir yelpazedeki (şüpheli) advers reaksiyonların) genel yarar/risk değerlendirmesini göz önüne alır. Bunların ancak küçük bir kısmının önemli tanımlanmış ya da önemli potansiyel risk olarak sınıflandırılacağı ve RYP'de bahsi geçen güvenilirlik endişesine dönüşebileceği öngörülmüştür. KÜB bölüm 4.8'e bir advers reaksiyon eklenmesi kararının alınması konunun RYP'ye güvenilirlik sorunu olarak eklenmesi için kendi başına yeterli sebep değildir (bkz. 2.8.7.2.).

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 güvenilirlik sorunu olarak dâhil edilmelidir. Farmakovijilans planı ve risk minimizasyon planı ruhsat sahibinin güvenilirlik endişelerini derinlemesine inceleme teklifini yansıtacak ve riski en aza indirgeyecek şekilde güncellenmelidir.

2.14.1. Periyodik yarar/risk değerlendirme raporu ile risk yönetimi planı arasındaki ortak modüller

Önerilen PYRDR ve RYP modüler formatı, ortak modüllerin iki rapor arasında alternatifli olarak kullanılmasına imkân vererek tekrarları azaltmak amacıyla hazırlanmıştır. Ortak modüller (bölümler) aşağıdaki tabloda tanımlanmıştır:

Tablo 3. RYP ve PYRDR'nin ortak bölümleri (aynı formatta olmayabilir)

RYP bölümü	PYRDR bölümü
II. Bölüm, Modül V – “Ruhsatlandırma sonrası deneyim”, “İlaç güvenliliği dolayısıyla düzenleyici otorite ve/veya ruhsat sahiplerince alınan önlemler” bölümü	3. Bölüm – “Güvenlilik nedeniyle bildirim döneminde alınan tedbirler”
II. Bölüm, Modül V – “Ruhsatlandırma sonrası deneyim”, “Ruhsatlandırma sonrası (çalışma dışı) maruziyet” bölümü	Alt bölüm 5.2 – “Pazarlama sonrası kümülatif ve bildirim dönemine ait hasta maruziyeti”
II. Bölüm, Modül VII – “Tanımlanmış ve potansiyel riskler”	Alt bölüm 16.4 – “Risklerin tanımlanması”
II. Bölüm, Modül VIII – “Güvenlilik sorunlarının özeti” (PYRDR raporlama aralığının başlangıcında güncel olan RYP'nin versiyonunda yer alacak şekilde)	Alt bölüm 16.1 – “Güvenlilik sorunlarının özeti”
V. Bölüm – “Risk minimizasyon tedbirleri”, “Risk minimizasyon faaliyetlerinin etkinliğinin değerlendirilmesi” bölümü	Alt bölüm 16.5 – “Risk en aza indirme tedbirlerinin etkililiği (ilgili olduğunda)”

2.15. Risk yönetimi planlarının değerlendirme prensipleri

Bir ilaç için risk yönetimi planı hazırlanırken veya gözden geçirilirken dikkate alınması gereken temel noktalar şunlardır:

a. Güvenlilik spesifikasyonu

- Güvenlilik spesifikasyonunun uygun tüm bölümleri dâhil edildi mi?
- Güvenlilik spesifikasyonu oluşturulurken gerekli tüm veriler incelendi mi? (Dosyanın diğer bölümlerinde yer alan ve güvenlilik spesifikasyonunda tartışılmayan başka önemli (tamamlanmamış) hususlar mevcut mu?)
- Hedef popülasyonun bazı bölümleri çalışılmadıysa, potansiyel riskler ve eksik bilgilere ilişkin uygun güvenlilik endişeleri dâhil edildi mi?
- Güvenlilik veri tabanının kısıtlılıkları nelerdir ve ilacın güvenlilik profili ile ilgili olarak nasıl bir güvence sağlamaktadır?
- ICH-E2E kapsamında belirtilenler haricinde başka spesifik riskler mevcut mudur? (örn; endikasyon dışı kullanım, ilaç suistimali ve kötüye kullanımı, enfeksiyöz hastalıkların bulaşması, ilaç kullanım hatası, vb.)
- Güvenlilik spesifikasyonu ilaca ilişkin güvenlilik sorunlarının (örn; önemli tanımlanmış riskler, önemli potansiyel riskler ve eksik bilgiler) gerçek yansımaları içeriyor mu?
- Bilinen etkin madde başvurusu yapılmışsa, kısaltılmış başvuru ilk paragraf (jenerik başvuru) veya kısaltılmış başvuru son paragraftan başvuru yapılmışsa güvenlilik spesifikasyonuna referans ilaca ilişkin tüm güvenlilik endişeleri eklendi mi?
- Tanımlandığı şekliyle terapötik araçlar arasındaki yeri hedeflenen endikasyon ve mevcut tıbbi uygulama ile uyuyor mu?

b. Farmakovijilans planı

- Güvenlilik spesifikasyonundaki tüm güvenlilik endişeleri farmakovijilans planı kapsamına alındı mı?
- Rutin farmakovijilans faaliyetleri yeterli mi yoksa ilâve farmakovijilans faaliyetleri gerekli mi?

- Farmakovijilans planındaki faaliyetler, risklerin tespit edilmesi veya tanımlanması ya da eksik bilgilerin sunulması için açık şekilde tanımlı ve uygun mu?
- Yetkili makamlar tarafından şart koşulan güvenlilik çalışmaları açık şekilde tanımlandı mı?
- Eğer ilaç kullanım hatası bir güvenlilik endişesi oluşturuyorsa, RYP bunların izlenmesine ilişkin gerekli önerileri içeriyor mu?
- Önerilen ek çalışmalar gerekli mi ve/veya işe yarar mı?
- Taslak protokoller sunulduğunda, farmakovijilans planında önerilen çalışmalar bilimsel soruların cevaplanması için yeterli mi ve bu çalışmalar gerçekleştirilebilir nitelikte mi?
- Önerilen faaliyetler, bu faaliyetlerin sonuçlarının sunulması ve farmakovijilans planının güncellenmesine ilişkin gerekli süreler ve dönüm noktaları tanımlanmış mı?

c. Etkililiğe ilişkin ruhsatlandırma sonrası çalışmalar için planlar

- İlacın etkililiğine ilişkin tanım ve bunların dayandırıldığı çalışmalar ve sonlanma noktaları dosyanın içeriği ile uyumlu mu?
- Önerilen tüm çalışmaların temel amacında geçerli bir bilimsel soru yatıyor mu ve bunlar herhangi bir ilacın kullanımını artırmaya yönelik mi?

d. Risk minimizasyon tedbirleri

- Ürün bilgisi tanımlanmış tüm önemli riskleri ve eksik bilgileri uygun şekilde yansıtıyor mu?
- Ürün bilgisine ilaç ile ilgili bilgi eklenmesini gerektiren, ilacın güvenli ve etkili kullanımıyla yeterli derecede ilişkili herhangi bir potansiyel risk bulunuyor mu?
- Ürün bilgilerinde riskler için önerilen ifadeler ve bunların konumu uygun ve ilgili kılavuzlarla uyumlu mu? (örn; KÜB kılavuzu)?
- Ruhsat sahibi ilaç kullanım hatalarını azaltmaya yönelik yolları göz önünde bulundurdu mu?
- Bu, uygun ürün bilgisi (geçerli olduğunda cihaz tasarımı da dâhildir) ve ambalaj tasarımına yansıtıldı mı?
- Önerilen risk minimizasyon faaliyetleri uygun ve yeterli mi?
- İlâve risk minimizasyon faaliyetleri önerildi mi? Eğer önerildiyse bunlar risk ile orantılı mı ve uygun şekilde kanıtlandı mı?
- Risk minimizasyon faaliyetlerinin etkinliğinin ölçülmesi ve değerlendirilmesine yönelik yöntemler uygun mu ve iyi tanımlanmış mı?
- İlâve risk minimizasyon faaliyetlerinin başarısının değerlendirilmesine yönelik kriterlere öncelik verilmiş mi?

e. Risk yönetimi planının özeti

- Bu özet, RYP'yi gerçekten temsil etmekte mi?
- Gerçekler uygun şekilde sunulmuş mu?
- İçerik, format ve dil hedeflenen kitle için uygun mu?
- İstenen tüm formatlar sunulmuş mu?

f. Bir güncelleme değerlendirilirken

- Yeni veriler güvenlilik spesifikasyonuna dâhil edilmiş mi?
- Farmakovijilans planında uygun değişiklikler yapılmış mı (gerektiği takdirde yeni veriler ışığında)?
- Risk minimizasyon tedbirlerinin etkinliğine yönelik bir değerlendirme mevcut mu?

- Gerekli takdirde, risk minimizasyon tedbirleri için uygun değişiklikler önerilmiş mi?
- Yeni veriler yarar/risk dengesinin resmi bir şekilde değerlendirilmesi (eğer bir PYRDR ile yapılmamışsa) gerektiğine işaret ediyor mu?

2.16. 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

15.04.2014 tarih ve 28973 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanmış olan "İlaçların Güvenliliği Hakkında 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 güvenlik 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; iv 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 Risk Yönetimi Daire Başkanlığına gerekçeleriyle birlikte açıklanmalıdır.

4. Kurum tarafından istenilmesi halinde.

3.3. Risk yönetimi planının sunulması

İlaçların Güvenliliği Hakkında Yönetmelik Madde 22(7) 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. Ancak biyobenzer ilaçlar için bu tarih, 2008 yılında yayımlanan "Biyobenzer Tıbbi Ürünlere İlişkin Kılavuz" gereğince geçerli olmayıp tüm biyobenzer ilaçların ruhsatlandırma işlemleri tamamlanmadan önce, RYP'nin sunulması ve onaylanması gerekmektedir.

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, Risk Yönetimi Daire 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/aktiviteleri tablosu”na ülkemizde yürütülen/yürütülecek faaliyetlerin yer aldığı sütun ilave edilmeli (rutin ve ilave her çalışmanın/aktivitenin ülkemizde yürütülüp yürütülmediği açıkça yazılmalıdır), “Risk minimizasyon faaliyetlerinin özeti tablosu”na ülkemizde yürütülen/yürütülecek faaliyetlerin yer aldığı sütun ilave edilmelidir [rutin ve ilave her faaliyetin ülkemizde yürütülüp yürütülmediği açıkça yazılmalı (yürütülüyorsa gerekçeleriyle birlikte), örneğin rutin faaliyet olarak KÜB’e ilave söz konusu ise ülkemizdeki KÜB’ün bu ilaveyi 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 ilave 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 Yönetmelik Madde 20(1) gereğince, ruhsat sahibinin, risk yönetimi planını güncellediğinde, risk yönetimi planının güncellenmiş haline ayrı bir versiyon numarası ve tarih vererek Kuruma sunması gerekmektedir. Güncellenmiş RYP, son versiyondan bu yana yapılan değişikliklerin açıklandığı bir tanıtım mektubu ile birlikte temiz ve değişikliklerin izlenebildiği versiyonla sunulmalıdır. Ancak; yapılan güncellemeler ilâve farmakovijilans veya ilâve risk minimizasyon faaliyeti gerektirmiyorsa Kuruma sunulmasına gerek bulunmamaktadır.

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.