



# AVRUPA EKONOMİK TOPLULUĞU ÜLKELERİNDE HAZIR İLAÇLARIN SERBEST DOLAŞIMI(\*)

L. Albert ALLARD(\*\*)

Hazır ilaçların Avrupa Ekonomik Topluluğu ülkelerinde serbest dolaşımını sağlamak amacıyla öne sürülen çözüm yolları için biraz geriye dönmek ve 1950'li yıllarda, antibiyotiklerin keşfi ile birlikte tedavi araçlarının mucizevi bir şekilde geliştiğini hatırlamak gerekiyor. Bunların iyi bir şekilde imal edilmiş olduklarından ve yüksek kalitelerinden kesinlikle emin olma gereği bazen yetkisiz kişilerce önlem alınmadan ve denetimsiz bir şekilde yapılan başıboş imalatın boşlukları ve özellikle kamu sağlığı için tehlikeleri konusunda oldukça zengin bir tecrübe kazandırdı.

Bu durum, ilaçların imali ile, daha doğrusu, hazır ilaçların imali ile daha genel bir şekilde ilgilenilmesi konusunda bir hareket noktası oluşturmuştur.

İkinci önemli olay: 1962 yılında, batı ülkelerinin çoğu THALİDOMİDE ("Sof-tenon")'in kullanımından kaynaklanan dramatik kazalara tanık olacaktı, bu durum, sadece KALİTE'nin değil, fakat aynı zamanda ve bilhassa ilaçların ETKİNLİĞİ'nin, ZARARSIZLIĞI'nın ve YAN ETKİLERİ OLMAMA'sının kontrolünün mutlak surette zorunlu olduğunu keşfetti.

Bu itibarla HAZIR İLAÇLAR'a ilişkin yasaların, yönetmeliklerin ve idari hükümlerin birbirlerine yakınlaştırılmasına ilişkin Avrupa Ekonomik Topluluğu Konseyi'nin ilk Yönergesi'nin 26 Ocak 1965'ten itibaren 65/65/CEE sayısı ile yayınlanması yerinde oldu. PİYASAYA SÜRME İZİNİ, bütün Ortak Pazar ülkeleri için ortak bir kural haline geliyordu.

Bu tarihe verilirken, ilaçları tıbbi tedavi piyasasına sürmek için gözönüne alınması gereken öğelere değinildi:

1. Öğе: Kalitenin ve üretim şartlarının kontrolü.

İncelenecek 2 nci öğe: ürünün ilaç olarak özellikleri ve toksisite sınırları, özellikle cenin açısından toksisite. Buna daha sonra genlerde değişim yaratıcı ve kanser doğurucu gücünün araştırılması eklenecektir.

(\*) Eczacılık Günlert 89-Ankara Hilton Oteli'nde Sunulan Bildiri (14 Mayıs 1989)

(\*\*) Belçika Eczaneler ve Eczacılık Genel Koordinatörü

### 3. Kurucu Öge: Klinik deneylerin sonuçları.

İmal edenin, bundan böyle, ilacı piyasaya sürmek için kamu sağlığı konusunda kendi yetkili makamlarına, bir izin dilekçesi vermesi gerekiyor; bu dilekçe şu bilgileri ve belgeleri ihtiva eder:

- 1) Adı (ya da şirketinin adı), adresi ve genel izninin no.su
- 2) İlacın adı
- 3) Nitelik ve nicelik tam bileşimi
- 4) Aktif maddelerin belirtilmesi
- 5) Tıbbi tedavide endikasyonları, kullanım şekilleri, alınacak önlemler, kullanılan dozlar: yetişkinler çocuklar-bebekler için, kontrendikasyonlar ve yan etkiler.
- 6) İlaç olarak şekilleri, bozulmama süresi ve saklama şartları
- 7) Hazırlama şeklinin, bileşim maddeleri ve bitmiş ürün için kontrol yöntemlerinin ve gerekirse sterilite, stabilite gibi özel deneylerin anlatılması, aracı maddeler üzerinde denetim.
- 8) — Fiziksel - kimyasal, biyolojik ve mikrobiyolojik  
— Farmakolojik ve toksikolojik  
— Klinik deneylerin sonuçları.
- 9) Etiket projesi ve ilaca ilişkin bilgi notları projesi ile birlikte, ilaçtan iki adet eşantyon.
- 10) Gerektiğinde bir başka ülkedeki izin belgesi
- 11) Eğer dilekçe sahibi bizzat imalatçı değil ise: uygunluk garantileri ile ilgili sözleşme.
- 12) İzinin iptal edilmesi ya da askıya alınması halinde ilacı piyasadan çekme taahhüdü.
- 13) Veteriner ilaçları için: İlacın verilmesi ile hayvansal gıdanın (etin) kullanılması arasındaki bekleme süresinin belirtilmesi.

Bu bilgiler ve belgeler arasında 3 tanesi üzerinde ısrar edilmesi gerekiyor:

7 Numara: Hazırlama şeklinin ve kontrol metodlarının anlatılması.

8 Numara: Fiziksel-Kimyasal, biyolojik ya da mikrobiyolojik

— Farmako-toksikolojik

— Klinik

deneylerin sonuçları

13 Numara: Veteriner ilaçları için bekleme süresi.

Dosyadaki bu üç temel hususun, DİLEKÇE SAHİBİNİN gerekli teknik ve mesleki niteliklere sahip olan EKSPERLER'i tarafından düzenlenmiş raporlar ile birlikte bulunması gerekir. Bu şekilde hazırlanmış birdosyanın çoğu kez 40 ila 50 kilo geldiği olur!...



Eğer DİLEKÇE SAHİBİNİN EKSPERLERİ diye iyice belirtildiyse bunun nedeni, onların raporlarının, Yetkili Ulusal Makam tarafından, izni vermekle görevli yetkiliye (yani: Bakanlığa) son bir görüş bildirmeden önce raporları incelemekle yetkilendirilmiş başka EKSPERLER'e gidecek olmasıdır.

Avrupa Ekonomik Topluluğu yetkililerinin, hazır ilaçların dolaşımını kolaylaştırmak amacıyla deneylerin gerçekleştirilme tarzı, dosyaları oluşturma ve dilekçeleri soruşturma tarzı konusunda bir takım kurallar tespit etmek zorunda olduklarını müşahade etmeleri için on yılın geçmesi gerekti.

O zaman Avrupa Toplulukları Konseyi aşağıdaki iki YÖNERGE'yi yayınladı:

1) Hazır ilaçların denenmesi konusunda analitik, toksiko-farmakolojik ve klinik normlar ve protokollerle ilgili 75/318-C.E.E. sayı ve 20 Mayıs 1975 tarihli Yönerge.

- \* Yukarıda sözü edilen "KALIFIYE KİŞİ" yetiştirme programını özellikle tanımlayan bu Yönerge.
- \* Bu kalifiye kişi tarafından kontrol edilmiş olan hazır ilaçların, kalifiye kişi tarafından imzalanmış olan raporları ile birlikte bir başka üye devlete ithal edildikleri zaman yeni kontrollerden muaf tutulmalarını öngören de yine bu Yönerge.
- \* Dilekçe sahibi, aşağıdaki üç durumda, ne farmako-toksikolojik deneylerin, ne de klinik deneylerin sonuçlarını göstermek zorunda değildir:

- a) Hazır ilacın, ülkede kayıtlı bir ilaca esas itibariyle benzer olması ve bu kaydın sahibinin, ikinci dilekçe sahibinin asıl hazır ilacın dosyasında mevcut bulunan farmakolojik, toksikolojik ve klinik belgelere başvurmuş olduğunu kabul etmesi durumunda;
- b) Hazır ilacın bileşim maddesinin ya da maddelerinin kabul edilebilir bir güvenlik seviyesi arzeden, yerleşmiş bir tıbbi kullanımı olması ve firmanın tam bir kayıt dosyası ile birlikte, mevcut bir bibliyografya dosyası vermesi durumunda.
- c) Hazır ilacın en az 10 yıllık bir zamandan beri topluluğun hükümlerine göre Topluluk'ta kaydedilmiş ve ülkede piyasaya sürülmüş bir ilaca özü itibariyle benzer olması durumunda

Özü itibariyle benzer hazır ilaç deyiminden:

- Niteliksel ve niceliksel olarak aynı bileşime ve aynı ilaç şekline sahip olan,
- Eğer gerekiyorsa, biyo-eşdeğerliliği biyo-kullanılabilirlik etütleri ile kanıtlanmış olan, insan kullanımına mahsus hazır ilaç anlaşılmaktadır.

Nihayet şunu belirtmek gerekir ki bu 1975 tarihli Yönerge, bu tarihten önce piyasaya sürülmüş olan hazır ilaçların 15 yıllık süre sonunda (yani 1990'da) Topluluk hükümlerine (serbest dolaşım mümkündür) uygun olmaları gerektiğini öngörmektedir



Buraya kadar, ULUSAL İZİN usulünden söz edildi. Fakat, Avrupa Ekonomik Top- luluğu'na üye ülkeler tarafından (piyasaya sürmeye ilişkin) izin konusunda ortak bir tavır benimsenmesini kolaylaştırmak ve böylece, hazır ilaçların serbest dolaşımını desteklemek amacı ile, 83/970 sayılı yeni bir Yönerge, yukarıda sözü edilen 75/319 sayılı Yönergeyi değiştiriyor, Üye Devletlerin ve Avrupa Topluluğu Komisyonu'nun temsilcilerinden oluşan bir *Hazır İlaçlar Komitesi* kuruyor.

Bu durumda, hazır ilaçlar komitesinin -çokdevlet izni konusunda ve - Biyotek- nolojiden doğan ilaçların tescil edilmesinde oynayacağı rol önemlidir.

## ÇOK-DEVLET İZNI

83/570 sayılı yönerge şu imkanı getirmektedir: Bir Ulusal Piyasaya Sürme İznine sahip olan kişi, iznin en az iki başka Avrupa Ekonomik Topluluğu ülkesine teşmil edilmesini arzu ettiği takdirde, aynı izin dilekçesini, ilk ülkede aldığı izin için kullanmış olduğu dosyaya benzer birdosyayı da ekleyerek, en az iki başka ülkeye verir.

- İlgili ülkelerin adını belirterek, *Hazır İlaçlar Komitesi'ni* durumdan haberdar eder.
- Aynı şekilde ilk defa olarak piyasaya sürme izni aldığı ülkeyi de durumdan haberdar eder.

İzin, YENİ BİR AKTİF MADDE ihtiva eden bir hazır ilaçla ilgili olduğu takdirde, ULUSAL EKSPERLER Komisyonu'nun, toksiko-farmakolojik ve klinik deneylerin sonuçları hakkında bir değerlendirme raporu ve dosya ile ilgili bir yorum düzenlemeleri gerekmektedir. Bu DEĞERLENDİRME RAPORU "Çok-Devlet" dilekçesine konu teşkil eden diğer ülkelere iletilir.

Hal böyle olunca, iki durum ortaya çıkabilir:

- Ya ilgili Devletler birinci izin ile mutabakat halinde, kendi piyasalarında geçerli izni verirler.
- Ya da bir Devlet gerekçeli bir muhalefette bulunur:

Gerekçeli muhalefeti Hazır İlaçlar Komitesi'ne ve izin isteğinde bulunan kişiye bildirir. Dilekçe sahibi o zaman, diğer ülkelerin elinde bulunan dosyanın tam suretini Hazır İlaçlar Komitesi'ne iletir. Bu Komite muhalefet sebeplerini inceler ve gerekçeli bir görüş bildirir. Bu görüş ve gerektiğinde bazı Komite üyelerinin muhalif görüşleri, ilgili Üye Devlet'e ve izin isteyen kişiye iletilir. Üye Devlet, Komite'nin görüşüne karşı ne yapılacağına karar verir ve kararını Komite'ye bildirir.



## YÜKSEK TEKNOLOJİ İLAÇLARININ İZNI

Bir biyoteknoloji işleminden kaynaklanan bir ilaç için izin isteği söz konusu olduğu zaman, Hazır İlaçlar Komitesi'ne önemli bir rol verilmiştir. Yüksek Teknoloji ilaçları bu amaçla iki sınıfa ayrılmıştır:

- Birinci A sınıfı, aşağıdaki *biyoteknik* yöntemlerden doğan ilaçları içine alır:
  - \* Yeniden birleştirici (recombinant) DNA teknolojisi
  - \* Memeli hayvanların dönüştürülmüş hücreleri de dahil, prokaryotlarda ve ökaryotlarda biyolojik olarak aktif bulunan proteinleri kodlayan (şifreleyen) genlerin kontrollü ifadesi.
  - \* Hibridomlar ve tek-klonlu antikolarlar temel yöntemleri.

Bu durumda, Ulusal Ekspertler Komisyonu'ndan başka, dilekçeyi alan ülkenin yetkilisi de, bu isteği görüş almak için Hazır İlaçlar Komitesi'ne gönderir.

Dosya, dilekçe sahibinin ülkesinde tetkik edilir ve Ulusal Ekspertlerin değerlendirme raporu, bu ülkenin, Hazır İlaçlar Komitesi nezdinde raportör gibi davranmasını mümkün kılar.

Hazır İlaçlar Komitesi'nin görüşü, -eğer varsa, bazı devletlerin farklı görüşleri ile birlikte- Ülkenin Yetkilisi'ne (Bakan'a) iletilir; iznin verilip verilmemesine bu yetkili karar verecektir.

- B sınıfı ise, aşağıdaki diğer yüksek teknoloji ilaçlarını içine alır:
  - \* Anlamli bir yenilik teşkil eden diğer biyo-teknik yöntemler
  - \* Kullanış şekli anlamli bir yenilik teşkil eden ilaçlar.
  - \* Yeni bir madde ya da tedavi açısından anlamli bir fayda arz eden yeni bir endikasyon ihtiva eden ilaçlar.
  - \* Tedavi açısından anlamli bir fayda arz eden radyo-izotop asıllı yeni ilaçlar.
  - \* İmali, mikrogravite olarak iki boyutlu elektroforez gibi anlamli bir teknik gelişme arz eden yöntemlere dayanan ilaçlar.

Bu B sınıfı için, istek sahibinin, ilacın hangi bakımdan yüksek teknolojiyede olduğunu özellikle kendi eksperinin raporu ile açıklayarak, dosyanın Hazır İlaçlar Komitesi'ne iletilmesini yazılı olarak istemesi gerekmektedir.

Fakat bu hususta, ilacın yeterli faydası olup olmadığını ilk söyleyecek olan ve kendi Ulusal Ekspertler Komisyonu'nun görüşünü aldıktan sonra Hazır İlaçlar Komitesi'ne gönderilmesine karar verecek olan bizzat Bakandır. Dosya, her durumda Ulusal Komisyon tarafından incelenecektir. Eğer bakan, dosyayı Hazır İlaçlar Komitesi'ne iletirse, istek, tıpkı birinci sınıftaki ilaçlar için yapıldığı şekilde incelenecektir. İlaçların piyasaya sürülme izin sistemleri, ulusal açıdan ve Avrupa Ekonomik Topluluğu çerçevesinde, halen bu şekildedir. Az farklarla,



geliştirilmiş olan şema, temel hatları ile, veteriner ilaçları için de uygulanır.

Eğer 1993'e ve sonrasına bakacak olursak, mantıklı bir şekilde hangi izin sistemleri öngörülebilir?

- Çok - Devlet usulü; ilk kez bir Üye Devlette verilmiş ilk iznin dikkate alınmasının taraflarca karşılıklı olarak rahatça kabul edilmesi ile sonuçlanmamıştır.
  - Yüksek Teknoloji İçin Avrupa Ekonomik Topluluğu usulü 1987'de tesis edilmesine göre, henüz ancak başlangıç aşamasındadır ve onun uygulamalarını değerlendirmek için gerekli mesafeden yoksun bulunmaktadır.
  - 1993 Tek Pazar'ını düşündüğümüzde, Avrupa Ekonomik Topluluğu için tek bir tavır alınmasını sağlayacak bir merkezi kuruluş imkanı hatırlatılmış, fakat bu hususta görüş birliğine ulaşılamamıştır.
- Kısa vadede, yeni bir seçim yapmakla karşı karşıya kalınacaktır.

## YARININ ECZACILIĞINDA ECZACININ ROLÜ

Yukarıda görüldüğü gibi, Avrupa Ekonomik Topluluğu Ülkelerinde serbestçe dolaşabilen eczane eczacısının rolüne tekrar dönlürse.

Sanayi eczacısının rolü ve Hazır İlaçların Piyasaya Sürülme İzni hakkında bu anlatılanlardan sonra, sanayi eczacısının rolünün bittiği yerden eczane eczacısının rolünün başladığı görülür:

- 1 . temel faaliyet: Doktor tarafından önerilen formüle göre, temel ilaçların hazırlanması.

Bu, eczacının geleneksel rolüdür ve hazırladığı ilaçların, ilaç sanayiinden istenilen aynı kalite güvencesini sunması gerekmektedir. Eczacının, bu amaçla, kullandığı ilkel maddenin *kimliğinden* ve *kalitesinden* emin olması gerekir.

- 2 . faaliyet: Hazır ilaçların ve diğer ilaçların verilmesi.

Eczacının çok yönlü bir rolü vardır:

- Verdiği herşeyin, hatta kendisi tarafından hazırlanmamış hazır ilaçların **KALİTESİNİ** ve **UYGUNLUĞUNU** garanti etmek;
- Reçete ile yazılmış ilacın doğru bir şekilde kullanımını hastaya izah etmek;
- Doktor reçetesi olmadan satın alınan ilacın seçiminde hastaya tavsiyede bulunmak. Eczacılık eğiliminin bugünkü programı eczacının **İLAÇ UZMANI** olmasını mümkün kılmakta ve böylece, bilimsel açıdan olduğu kadar uygulama açısından da doktorun danışmanı olmasını sağlamaktadır.
- Özellikle yeni ilaçlar söz konusu olduğunda, ilaçların yan etkilerinin ortaya çıkarılması konusunda Halk Sağlığı Yetkilileri ile birlikte çalışmak. Arzu edilmeyen etkiler, klinik deneyler sırasında ortaya çıkarılamayabilir ve sadece ilaç yoğun bir şekilde kullanıldıktan sonraki yıllarda kendisini gösterebilir. Eczacının hastalar ile kuracağı kişisel temas, onun istenmeyen bir çok etkiyi keşfetmesini ya da hangi ilaçların hangi ilaçlarla bağdaş-



mayacağını önceden haber vermesini sağlar, Örneğin:

- Eğer hasta Kumarin türevleri kullanıyorsa, Aspirin almamalıdır.
- Eğer Levodopa kullanıyorsa, B 6 vitamini kullanamaz.

Avrupa Ekonomik Topluluğu ülkeleri arasında Belçika bu sorunları şu şekilde çözümlenmiştir:

- 1) "Yanılmış ya da başkaları tarafından hataya sürüklenmiş olma özür kabul edilemez" yani eczacı, verdiği *bütün ilaçların KALİTESİ*'nden sorumludur.

Şu halde *her eczacının* her ilacı kontrol ve analiz etmesi gerekir ki bunu birkişinin yapmasına imkan yoktur. Fakat *bütün Belçika eczacıları*, ilaç örneklerini, özellikle, satışa sunulmuş hazır ilaçları onlar adına tahlil eden mesleki bir laboratuvar kurmak için birleştiler. Bu laboratuvar bir ilacı uygun bulmadığı anda, bunda Eczacılık Teftiş Servisi'ni haberdar eder ve bu servis, imalatçı nezdinde müdahalede bulunur. Bu laboratuvarları finanse etmek için eczacılar, her ilacın satışı üzerinden küçük bir katkıda bulunurlar.

İlkel maddelerle ilgili konuda da KALİTE kontrol sistemi ayındır; fakat eczacı, ilkel maddenin KİMLİĞİNİ bizzat kontrol etmekle yükümlüdür. Bu amaçla her eczanede, reaktifler (miyarlar) ile birlikte bir laboratuvar masası bulunması gerekir.

- 2) Doğru ilacın seçilmesi ve onun doğru kullanımı için eczacılara ve doktorlara yardım etmek amacıyla, Halk Sağlığı Bakanlığı "Belçika Farmakoterapötik Enformasyon Merkezi"ni yorumlanmış İLAÇLAR LİSTESİ yazmakla görevlendirmiştir.
- 3) "Belçika Farmakoterapötik Enformasyon Merkezi" aynı zamanda Dünya Sağlık Ofisi'nin Farmakovijilans (İlaçlar Konusunda Dikkat) Merkezi ile irtibat halinde olarak, ilaçların arzu edilmeyen etkilerinin açığa çıkarılması çalışmalarına da katılmaktadır.

Doktorlar ve eczacıların, bu amaçla, sarı renkli beyan kartları vardır. Merkez, bundan başka, her ay, özellikle bir FARMAKOVİJİLANS (ilaç konusunda dikkat, uyanıklık) makalesi ihtiva eden FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA'ları yayınlar.