

**İlacın Resmi
Makamlarca Onayı
Öncesi Sürecinde
Toksikolojinin
Yeri/Toksikolojik
Değerlendirmeler**

İlaç, canlı hücre üzerinde meydana getirdiği tesir ile bir hastalığın teşhisini, iyileştirilmesi veya semptomlarının azaltılması amacıyla tedavisini veya bu hastalıktan korunmayı mümkün kılan, canlılara değişik uygulama yöntemleri ile verilen doğal, yarı sentetik veya sentetik kimyasal preparatlardır.

Ticari ilaçlar ilaç firmaları tarafından üretilir ve genellikle patentlidir. Etken maddesinin patent süresi dolmuş ve birden çok firmanın üretebildiği ilaçlara ise jenerik ilaçlar denir.

Yeni ilaçlara gereksinim var mı?

Eldeki ilaçlar, bu ilaçlara gereksinim duyan bireylerin tamamına etkili olamamaktadır. Etkili olmadığı bireylerin tedavisi ancak yeni ve daha etkili ilaçlarla sağlanabilir. Etkili olmasına rağmen kullanılan ilacın olumsuzlukları nedeni ile tedavisi sürdüremeyenler de yeni ilaçlara gereksinim duyabilirler. Bilinen hastalıkların dışında yeni hastalıklar ve/veya alt grupların ortaya çıkması da yeni ilaçlara gereksinim doğurur.

Yeni ilaçlara duyulan gereksinimin karşılanması ancak çok disiplinli ve sistematik bir araştırma sürecinin sonrasında olasıdır. Bu süreç iki önemli dönemi kapsar:

a) Klinik ncesi araştırmalar

b) Klinik araştırmalar

Sentez veya doğal kaynaklar ile elde edilen herhangi bir ilacın (kimyasal maddenin), insanlara ilk kez verilmeden önce, deney hayvanlarında prelinik araştırma dönemlerinden geçmesi zorunludur.

Kullanılabilme potansiyeli gösteren, prelinik çalışmaları başarıyla tamamlanan ilacın insanlar üzerinde denenmesi, amaç ve kapsamı birbirinden farklı dört evrede gerçekleştirilmektedir.

Bu evreler ilaç denemesinin dönemleri (fazları) olarak adlandırılır. İlk bakışta bu çalışma dönemleri birbirinden tamamen ayrı basamaklar gibi görünmekle beraber, genellikle iç içe geçmiş, aynı anda birden fazla dönemin yürütülebileceği çalışmalardır.

Faz çalışmalarının başlamasıyla ruhsat başvurusu arasında geçen süre 2-10 yıl, tüm faz çalışmalarının tamamlanması yaklaşık 10-15 yıl sürmektedir

Preklinik alışmalar

Klinik öncesinde yapılan deney hayvanları çalışmalarıdır.

Akut toksisite, organ hasarı, doz-cevap, metabolizma, ilaç kinetiği, karsinojenite, mutajenite, teratojenite saptanması amacıyla uygulanır.

Klinik alışmalar- Faz I alışmaları

Genellikle sağlıklı gönüllülerde (tercihen erkek), 20-80 kişide, güvenlilik ve toksisite yönünden uygun doz aralığının saptanması amaçlanır. Yaklaşık 9-18 ay sürede özel hastane birimlerinde gerçekleştirilir. Faz 1 alışmalar bazı durumlarda hasta gönüllüler üzerinde de yapılabilir. Bu duruma örnek olarak toksisitesi yüksek olan kanser ilaçlarıyla yapılan çalışmalar gösterilebilir.

İlacın tek dozu ile insanda ortaya çıkan etkileri belirlenirken, ilaç dozunun aşamalı olarak artırılması sırasında farklı dozlarda toksisitenin izlenmesi söz konusudur (kademeli doz artışı).

Klinik alışmalar- Faz II alışmaları

Faz 2 alışmalar, 100-200/300 arası hasta gönüllüde, Faz 1'de sağlıklı gönüllülerde saptanan tolere edilebilir dozla yapılır. Homojen hasta grubu üzerinde bir-üç yıl (ortalama iki yıl) devam eden nispeten kısa süreli çalışmalardır. Genellikle açık ama çok katı protokoller yakın izlem ile yürütülür. Faz 2 çalışmalarda mutlaka klinik veya tıbbi farmakolog olmalıdır. Bazen Faz 2 çalışmalardaki n sonuçlarla, özellikle onkoloji çalışmalarında, Faz 3 talebi olmaktadır.

Klinik alışmalar- Faz III alışmaları

Faz 3 alışmalar, 1000-3000 hasta gönüllüde -dört yıl süren, genellikle çok merkezli, çok uluslu, randomize, çift-kör nitelikteki çalışmalardır. Resmi kuruluşa yeni ilaç başvurusu yapılana kadar ürünün klinik etkinliğinin ve yan etkilerinin daha geniş bir hasta popülasyonunda değerlendirilmesi söz konusudur. Ana amaç: *“etkinliğin kanıtlanması ve yan etkilerin monitörizasyonu”* dur. Etkililik ve güvenlilik bakımından tedavi amacıyla kullanılan diğer ilaçlarla kıyaslama da Faz 3 çalışmalarda yapılabilir

Klinik alışmalar- Faz IV- Ruhsat sonrası alışmalar

Ruhsat almış bir ilaç ile yapılan geniş amaçlı pazarlama sonrası izlem çalışmalarıdır. İlacı kullanmakta olan geniş hasta toplulukları söz konusudur. Bu çalışmaların ana amacı “uzun süreli güvenilirlik” verilerinin toplanmasıdır.

Genel ifade ile, ruhsat aldıktan sonra bir ilaç ile yapılan bütün çalışmalar Faz 4 çalışması kapsamına girer. Birbiri ile örtüşen veya ilişkili olan çeşitli Faz 4 çalışma türleri vardır:

1. Farmakoepidemiolojik çalışmalar,
2. Farmakovijilans çalışmaları,
3. Pazarlama sonrası izlem çalışmaları (postmarketing surveillance studies).

Ruhsatlandırma başvurusu sırasında bilinmeyenler

- İlacın tam güvenlik profili
- Nadir görülebilecek Advers ilaç reaksiyonları (insan popülasyonu sınırlı sayıda)
- Gecikmiş Advers ilaç reaksiyonları
- Kronik maruziyet ile ortaya çıkabilecek Advers ilaç reaksiyonları
- Gebelikte ilaç kullanımı ile ilgili Advers ilaç reaksiyonları
- Polifarmasi
- Çalışılmamış popülasyonlar (çocuklar, yaşlılar)
- Genetik polimorfizm

Advers Etki: İlaç ruhsata girdikten sonra gözlenen istenmeyen etkilerdir. İdeal bir ilaç hedef aldığı etkiyi gösterip tedavi dozunda kullanımda hastaya zarar vermeyen ilaçtır. Ancak buna ulaşmak her zaman mümkün değildir.

Yan Etki: İlacın istenmeyen etkileri için kullanılır. Normal dozlarda kullanıldığı zaman gelişebilen ve ilacın farmakolojik özellikleri ile ilgili olan istenmeyen etkilerdir.

Advers İlaç Reaksiyonları (AİR): İlacın artmış veya azalmış, beklenmeyen farmakolojik etkisi veya toksisitesi olarak veya hastalarda profilaksi (koruma), teşhis ve tedavi dozlarında ilaca karşı gelişen sağlığa zararlı ve istenmeyen cevaplardır.

Bu tanım ayrıca; ilacın kesilmesini gerektiren, dozunun değiştirilmesini gerektiren, hastanede kalış süresini uzatan ve destekleyici bir tedavi gerektiren, istenmeyen ve beklenmeyen ilaç etkilerini de içerir.

Farmakovijilans:

İlaçların güvenli bir şekilde kullanımlarının sağlanması amacıyla advers reaksiyonların ve yarar/risk dengelerinin sistematik bir şekilde izlenmesi, bu hususta bilgi toplanması, kayıt altına alınması, değerlendirilmesi, arşivlenmesi, taraflar arasında irtibat kurulması ve ilaçların yol açabileceği zararın en az düzeye indirilebilmesi için gerekli tedbirlerin alınması ile uğraşan bir çalışma alanı veya disiplindir.