

# Etiket Dışı İlaç Uygulama



**Prof.Dr. Ender YARSAN**

*Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi  
Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı*





Veteriner Hekimlikte kullanılan ilaçlar; hayvan sağlığı ve yetiştiriciliğinde farklı amaçlarla uygulama alanı bulurlar. Bunlar; hastalıkların sağaltımı ve önlenmesi, davranışların değiştirilmesi, gelişmenin hızlandırılması, verimin artırılması, gıda kalitesinin iyileştirilmesidir. Klinikte ilaç kullanan veya reçeteyi düzenleyen veteriner hekimlerin 2 önemli sorumluluğu vardır; Etkin Tedavi ve Gıda Güvenliği. Bu durum esasta veteriner ilaçlarının kullanımında iyi pratikler veya tam karşılığı olarak veteriner ilaçlarının bilinçli ve güvenli kullanımı diye bilinir. Son durum esasta ilaç reçetesinin yazılması, ilacın uygulanması, dağıtım ve kontrolü ile ilgili düzenlemelerin en önemli kısmını oluşturur. Burada hekim birçok durumu gözetmek zorundadır. Veteriner sağlık ürünleri, hayvan yetiştiriciliğinde yarattığı önemli verimlilik artışı ve pet hayvanlarının yaşam kaliteleri ve süreleri üzerinde sağladığı olumlu katkılar açısından vazgeçilmezdir. Veteriner ilaç ve aşıları tarımsal gelirlerin içerisinde çok önemli bir yer tutmasının yanı sıra insanlar için yaşamsal olan et, süt ve yumurta gibi hayvansal gıdaların geniş ölçekli üretimine de imkân vermektedirler. Ülkemizde veteriner ilaçları tüketimi yıllara göre değişen ekonomik koşullar ve salgın hastalıklara bağlı olarak dalgalı bir seyir izlemektedir. Ana ürün grupları dikkate alındığında antibakteriyel, antiparaziter ve vitamin/mineral preparatları toplamın yaklaşık %66'sını oluşturmaktadır. Bu kapsamda olmak üzere, özellikle kullanım seçenekleri ve tüketim boyutları daha fazla olan antibakteriyel ilaçlar, anthelmintikler, dış parazit ilaçları, vitaminler, mineraller, ön karışım esasına dayanan büyütme faktörleri ile antiseptik ve dezenfektan maddeler öncelikli ilaç çeşitlerini oluşturmaktadır. Veteriner hekimliği ilaçlarından beklenen yararın sağlanabilmesi üretilmeleri, dağıtılmaları ve kullanılmalarının çağdaş ölçütlerde olmasıyla mümkündür.



Veteriner ilaçlarının kullanımıyla ilgili yetki ve sorumluluk veteriner hekime verilmiştir. Veteriner Tıbbi Ürünler Hakkında Yönetmeliğin 47 inci maddesinde perakende satış yeri kayıtları, 48 inci maddesinde reçete ile ilgili esaslar belirlenmiştir. 48 inci maddenin 1 inci fıkrasında “herhangi bir ürünü veya terkibi hayvana uygulayan ya da uygulanmasını tavsiye eden veteriner hekimin gerektiğinde söz konusu durumu belgelemek üzere reçete düzenlemesi ve hayvanla ilgili kişiye vermesi ve kaydetmesi gerektiği”, 2 nci fıkrasında ise “Veteriner hekim reçetesinde asgari bulunması gerekli bilgilere ilişkin hususlar” açıklanmıştır.

Gıda ve Kontrol Genel Müdürlüğü 2013/10 sayılı genelge ile kullanılacak bu reçetelerde yer alması gerekli bilgileri, reçetelerin basılması, kayıt altına alınması ve saklanması ile ilgili kuralları belirlemiştir. Bu Genelge kapsamında Reçeteler; Muayene Reçetesi (Veteriner hekimlerin yapmış oldukları muayene sonrasında düzenlemiş oldukları reçeteler) ve Tavsiye Reçetesi (Veteriner hekimlerin hastayı muayene etmeksizin hayvan sahiplerine tavsiye amaçlı düzenlemiş oldukları reçeteler) şeklinde ikiye ayrılmıştır.

Reçete üzerinde, reçeteyi düzenleyen veteriner hekimin adı ve soyadı, adresi, diploma numarası ile A Seri reçetelerde veteriner hekimin Kurum Sicil No, B Seri reçetelerde veteriner hekim Oda Kayıt No okunaklı bir şekilde yer almalı ve veteriner hekimin imzası bulunmalıdır. Veteriner hekimin kimlik bilgileri ve imzası bulunmayan veya okunamayan reçeteler geçersizdir.

Reçete Genelgesi içerisinde Veteriner Tıbbi Ürünlere ilişkin bilgiler de yer almaktadır. Buna göre;

Veteriner hekim düzenlediği tedavi veya tavsiye reçetelerinde ilacın ticari adı, farmasotik şekli, uygulama şekli, dozu ve uygulama süresine ilişkin bilgilerin okunaklı ve anlaşılabilir olmasına özen göstermelidir.

Veteriner hekim muayene ve tavsiye reçetelerinde gıda amaçlı tüketim zincirine dahil olan hayvan veya hayvansal birincil ürünlerde kalıntı bırakan ilaçların kullanımında azami titizliği göstermeli ve bu çerçevede hasta sahibini bilgilendirmeli ve ayrıca reçetenin ilgili bölümüne ilaç kalıntı arınma süresini mutlaka yazmalıdır. Reçetede birden fazla sayıda ilacın kalıntı arınma süresi uyarısı yer alıyorsa en uzun kalıntı arınma süresi ilgili bölüme yazılmalıdır.

Etiket dışı uygulama halinde veteriner hekim uygulamanın muhtemel her türlü etkisi hakkında yetiştiriciye gerekli bilgiyi vermeli, kayıtlarında ve reçetede bu durumu belirtmelidir. Etiket dışı kullanımda sorumluluk uygulayana ve uygulatana aittir.

Psikotropik ve narkotik ürünlerin yazıldığı reçeteye başka bir ürün yazılmamalıdır.

Veteriner Hizmetleri, Bitki Sağlığı, Gıda ve Yem Kanunu (11/06/2010 tarih, 5996 sayı) kapsamında veteriner sağlık ürünleriyle ilgili tanımlamalar yer almaktadır. Buna göre;

Veteriner sağlık ürünleri: Veteriner tıbbî ürünleri ve tıbbî olmayan veteriner ürünleridir.

Tıbbî olmayan veteriner sağlık ürünleri: Hayvana uygulanmak ya da hayvan için kullanılmak amacıyla tüm üretim aşamalarından geçerek kullanıma hazır hâle getirilmiş ilaç niteliğinde olmayan ürünleri tanımlar.

Veteriner tıbbî ürünleri: Hayvana uygulanmak ya da hayvan için kullanılmak amacıyla tüm üretim aşamalarından geçerek kullanıma hazır hâle getirilmiş etkin madde ihtiva eden ürünleri ve veteriner biyolojik ürünleridir.

Tarım ve Orman Bakanlığı'nın 24.12.2011 tarih ve 28152 sayılı Veteriner Tıbbi Ürünler Hakkında Yönetmelik kapsamında;

**Etiket dışı ilaç kullanımı;** “Bir ürünün, prospektüsü veya etiketinde belirtildiğinden farklı şekilde kullanımını” şeklinde ifade edilmiştir. Yine bu tanım kapsamında “Veteriner hekim uygun izinli bir ürün bulunmaması durumunda, veteriner biyolojik ürünler dışındaki izinli ürünleri mesleki bilgisine dayanarak etiket dışı olarak kullanabilir veya kullanılmasını tavsiye edebilir. Bu durumda veteriner hekim etiket dışı uygulamanın muhtemel her türlü etkisi hakkında yetiştiriciye gerekli bilgiyi vermek, kayıtlarında ve reçetede bu durumu belirtmek zorundadır. Etiket dışı kullanım durumunda, kullanılan ürün için ilgili hayvan türlerine göre bir kalıntı arınma süresi belirlenmemişse Bakanlık asgari bir süre ve/veya kurallar tavsiye edebilir. Etiket dışı kullanımda sorumluluk uygulayana ve uygulatana aittir.” ifadesi yer almıştır.

**Endikasyon dışı (off label use)** kullanılan veya şahsi tedavi amacıyla yurt dışından getirilen ilaçların bilimsel veriler doğrultusunda tıbbi, etik, hukuki ve akılcı kullanımını temin etmek amacıyla Sağlık Bakanlığı tarafından “Endikasyon Dışı İlaç Kullanımı Kılavuzu” yayınlanmıştır.

Bu kılavuzda; ülkemizde onaylanmış endikasyonların dışında ve/veya standart dozların üstünde ve/veya yaş aralığının dışında ilaç kullanımı ile ülkemizde henüz ruhsatlandırılmamış ilaçların şahsi tedavi amacıyla yurt dışından getirtilerek kullanımı hususları “endikasyon dışı ilaç kullanımı” olarak adlandırılmıştır.



**Endikasyon Dışı ilaç kullanımı için belirlenmiş genel esaslarda şu şekilde ifade edilmiştir;**

1- Onaylı endikasyon ve standart doz dâhilinde ilaçla tedavisi mümkün olan hastalıklar için endikasyon dışı ilaç kullanımına izin verilmeyecektir. Ancak bilimsel veriler doğrultusunda belirgin avantaj sağlayan tedavi seçeneklerinde endikasyon dışı ilaç kullanım talebi değerlendirilir.

2- Başvurular, hastayı takip eden hekimin imza ve kaşesini taşıyacaktır. Hasta, hasta yakını, eczacı veya başka şahıslarca başvuru formları düzenlenemez.

3- Öncelikle ilgili ilacın istenilen endikasyonda kullanımının bilimsel yönden uygun olup olmadığı Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından değerlendirilecek ve uygunluk onayından sonra ilaç kullanılabilecektir.

4- Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınmadan endikasyon dışı ilaç kullanımına başlanılmış ise, geriye dönük bu gibi durumlar için yapılacak başvurular değerlendirilmeye alınmayacaktır.

Endikasyon dışı ilaç kullanımı konusunda bazı formların (Endikasyon Dışı İlaç Kullanımı Talep Formu - Bilgilendirilmiş Hasta Olur Formu gibi) düzenlenmesi ve bilgilerin verilmesi de esas kabul edilmiştir.

Sağlık Bakanlığı Ek Onayı Alınmadan Kullanılabilecek Endikasyon Dışı İlaçlar ise; Onkoloji – Hematoloji İlaçları, Göz İlaçları, Psikiyatri Alanında Kullanılan İlaçlar ile Dermatoloji İlaçları şeklinde belirlenmiştir.

Amerika Birleşik Devletlerinde 1994 yılında çıkartılan “Animal Medicinal Drug Use and Clarification Act (AMDUCA)” başlıklı yasa ve FDA'nın düzenlemeleriyle etiket dışı ilaç kullanımı konusunda veteriner hekimlere yetki vermektedir. Bazı şartların oluşmasıyla böyle bir uygulamanın yapılabileceği ifade edilmektedir. Etiket dışı kullanım, onaylı etiket yönergelerine uygun olmayan onaylı ilaçların kullanımını tanımlar. Bu uygulamada veteriner hekim-hasta sahibi arasında bilgilendirme yapılmalı; ayrıca gıda değeri olan hayvanlarda kalıntı durumu da özellikle değerlendirilmelidir.

Etiket dışı ilaç kullanım (endikasyon dışı ilaç kullanımı, off label ilaç kullanım); bir ilacın onaylanmış etiketinde olmayacak şekilde asıl kullanımının dışında bir hayvanda kullanılmasıdır. Bu kapsam içerisinde; prospektüste belirtilmeyen türlerde ve endikasyon alanlarında kullanım, prospektüste belirtilmeyen doz, doz aralığı ve uygulama yollarında ilacın verilmesi ile arınma sürelerindeki farklılıklar değerlendirilir. Etiket dışı ilaç uygulaması bir hayvanın sağlığını tehdit eden bir durum ve rahatsızlık olduğunda ya da ölüm riski söz konusu olduğunda yapılabilecek bir uygulama olarak kabul edilir. Bu türden bir uygulama yapılacağı zaman hasta sahibi ile tedavi olasılıklarını görüşmeli; bu uygulamanın gerekliliğini ve beraberinde bir risk olabileceğini de kesinlikle belirtmelidir. Verim artırmak amacıyla (canlı ağırlık kazancı, yemden yararlanma ve diğer üretim artışları için) böyle bir uygulamanın yapılması kesinlikle düşünülemez. Etiket dışı ilaç uygulaması gıda değeri olan hayvanlar yönüyle aşağıda belirtilen şartlarda düşünülebilir;

- Kullanım amacına uygun onaylı bir ilacın bulunmaması, ihtiyaç duyulan doz ve yoğunlukta benzer aktif bileşenleri içeren bir ilacın olmaması ya da onaylı yeni ilacın klinik olarak etkili olmaması,



- Veteriner ya da beşeri ilacın etiket dışı olarak gıda değeri olan hayvanlarda kullanılmasında; reçetelendirme ve hazırlamadan önce veteriner hekim tarafından;
- Dikkatli bir teşhis ve kullanılacak ilaç için şartların iyi değerlendirilmesi,
- Süt, et, yumurta ve gıda değeri olan diğer ürünlerdeki arınma sürelerinin uygun bilimsel dayanaklar doğrultusunda belirlenmesi,
- Tedavi edilen hayvan veya hayvanların kimlik bilgilerinin dikkatli bir şekilde muhafaza edilmesi,
- Kalıntı arınma süreleri için belirlenen zamana uyulması için gerekli önlemlerin alınması gerekmektedir.



İnsan tüketimi için olmayan hayvanlarda kullanılan veya gıda değeri olan hayvanlarda kullanılan onaylı beşeri ilaçların etiket dışı kullanımında ilave bazı şartlar da şu şekilde ifade edilebilir;

- Etiket dışı kullanım için tıbbi gerekçenin rasyonel şekilde tanımlanması,
- Eğer gıda güvenliğine ilişkin bilimsel veriye ulaşılamıyorsa veteriner hekim bu hayvanlardan elde edilen hayvansal ürünlerin tüketime sunulmaması için gerekli tedbirleri almak,
- Eğer gıda değeri olan hayvanlarda bir veteriner ilacı etiket dışı kullanım amacıyla da önerilmiş ise; aynı amaçla beşeri bir ilacın kullanımına izin verilmez.

Etiket dışı kullanım amacıyla reçetelendirilen veya hazırlanan ilaçların güvenli ve uygun kullanımı amacıyla aşağıdaki bilgileri içerecek şekilde etiketlenmesi gerekmektedir;

- Veteriner hekimin adı ve adresi,
- Oluşturulan ilacın adı (Etken madde) veya birden fazla bileşenden oluşuyorsa her bir bileşenin adı,
- Uygulayıcılar tarafından belirlenen yönerge ve talimatlar,
- Veteriner hekim tarafından belirlenen uyarılar,
- Tedavi edilen hayvanlardan elde edilecek hayvansal ürünlerin arınma / geri çekilme süreleri

Klinik şartlar değerlendirilerek etiket dışı ilaç kullanımına ilişkin örnek vermek gerekirse;

- Atlarda, tendo kılıfında yerleşmiş bir enfeksiyonda enrofloksasine duyarlılık tespit edilmiş, ve atlarda onaylı bir müstahzar bulunmuyorsa; küçük hayvanlarda yada sığırdan onaylanmış bir enrofloksasin etiket dışı kullanılabilir,
- Atlarda penisilin kullanılması gerekiyor; bu amaçla da veteriner hekim tarafından yüksek dozda verilmesi öngörülüyor ise; önerilen dozun dışında bir uygulama olması yönüyle bu işlem de etiket dışı ilaç kullanımı olarak değerlendirilir,
- Deri enfeksiyonu olan ve veteriner hekim tarafından sefalekssin verilmesi uygun bulunan bir köpekte; aynı etkin maddeyi içeren ruhsatlı bir beşeri ilacın kullanılması da etiket dışı uygulamadır,
- Konjestif kalp yetmezliği olan bir köpekte veteriner hekim tarafından sağaltım uygulaması kapsamında furosemid kullanılması düşünülmüş; köpekler için onaylı bir preparat var, ancak bu ilaç yüksek bir fiyata sahipse; hekim beşeri bir ilacı önerebilir; bu türden bir uygulama da etiket dışı ilaç kullanımı içerisinde değerlendirilir.





Etiket dışı ilaç kullanımı konusunda FDA; kullanılacak ilaçlara ilişkin herhangi bir analitik metot yok ise ya da geliştirilemeyecekse; ayrıca bu uygulama ile halk sağlığı riski ortaya çıkacaksa yasaklama yetkisine de sahiptir.

Veteriner ilaçlarının kullanımına ilişkin düzenleme Avrupa Birliğinde üye ülkelerin yetkili otoriteleri ile birlikte gerçekleştirilir. İlaçların kullanılması sadece prospektüslerinde ve SPC olarak ifade edilen ürün karakteristik özet bilgilerinde gösterilen şartlarda söz konusudur. Etiket dışı ilaç kullanımı belirli şartlarda olacak şekilde yapılabilir; bu konudaki düzenleme 2001/82/EC sayılı Konsey Direktifi ile sağlanmıştır. Buna göre; uygulama ruhsatlı bir veteriner ilacı olmaması durumunda ve sorumluluk veteriner hekimde olacak şekilde kendisi yada kendisinin sorumluluğunda gerçekleştirilir. Uygulama yapılacak hayvan türü için ruhsatlı bir ilacın olmaması durumunda; insanlarda kullanılabilecek ruhsatlı bir ilaç; ya da farklı AB üyesi ülkede ruhsatlı ilaç etiket dışı amaçla kullanılabilir. Gıda değeri olan hayvanlarda uygulama yapılırken arınma sürelerinin de göz önüne alınması özellikle önemlidir.

Etiket dışı ilaç kullanımının halk sağlığı ve gıda güvenliği noktasında bazı patansiyel tehlikeleri de söz konusudur;

- **Hayvansal ürünlerde istenmeyen nitelikte zararlı ilaç kalıntıları oluşabilir,**
- **Antimikrobiyal direnç gelişebilir,**
- **Tedavi edilen hayvanlarda advers reaksiyonlar görülebilir,**
- **Tedavi edilen hayvanlarda istenmeyen etki ya da kondisyon azalması sekillenebilir.**

Gıda değeri olan hayvanlarda hangi sebeple olursa olsun; etiket dışı ilaç kullanımı kapsamında da değerlendirilmeyecek şekilde FDA tarafından bazı ilaçların kullanılması yasaklanmıştır. Yasaklamada kriter olarak; ilacın halk sağlığı için risk teşkil etmesi durumu ve analitik çalışmanın yapılamayacak olması esas olarak alınmaktadır. Bu ilaçlar;

1. Dietilstilbesterol (DES)
2. Kloramfenikol
3. Nitroimidazoller; dimetridazole, metronidazole ve ipronidazole dahil.
4. Süt sığırlarında kullanılan Sülfonamidler; Sülfadimetoksin bu amaçla kullanılabilir şekilde ruhsatlandırılmıştır. 20 aylıktan büyük ineklerde sülfadimetoksin dışındakilerin kullanımı yasaktır. Yüksek doz ve yavaş salınımlı sülfadimetoksinin bolus şeklinde kullanımı da laktasyondaki sütçü ineklerde yasaktır.
5. Nitrofuranlar
6. Klenbuterol
7. Dipiron;
8. Florokinolonlar;
9. Glikopeptidler; bu grupta değerlendirilen vankomisin insanlarda metisiline dirençli Staph. aureus için kullanılır; avoparsin ise daha önceki dönemlerde yem katkı maddesi olarak kullanılmıştır. Bu grup ilaçlar kimyasal yapı itibarıyla benzerdir; dolayısıyla şekillenebilecek çapraz direnç riski nedeniyle etiket dışı kullanılmaları yasaklanmıştır.
10. İlaçlı yemlerin etiket dışı kullanımı; Yemlere katılan ve bu şekliyle ilaçlı yem olarak değerlendirilen maddeleri kullanımı da yasaklanmıştır.
11. Süt ineklerinde yasaklı maddeler; Sülfodimetoksin dışında Dimetil sülfoksid, kolloidal gümüş ve iyonofor bileşiklerin de kullanımı yasaklanmıştır.