



## Editöre Mektup / Letter to Editor

Baybars Veznedaroğlu

**Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2009;19:332-334 / Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2009;19:332-334**

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri A.D, İzmir-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Dr. Baybars Veznedaroğlu, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri A.D, İzmir-Türkiye

Elektronik posta adresi / E-mail address: veznedaroglu@superonline.com

Sayın Editör,

Şizofreni, hastaların büyük çoğunluğunda yaşam boyu süren, yeti yitimine yol açan, sosyal ve mesleki işlevleri önemli derecede etkileyen ciddi bir sağlık sorunudur. Aynı zamanda intiharın en sık görüldüğü psikiyatrik bozukluklardan biridir. Olumsuz sonuçlarının önlenmesi veya en azından azaltılabilmesi iyi bir tedavi ile mümkün olabilir. Belirtilerin etkin kontrolü yanı sıra, yan etkilerin önlenmesi bakımından dikkatli bir psikofarmakolojik yaklaşım gerekmektedir. Bugün şizofreni tedavisine yönelik araştırmalar psikiyatrik çalışmalar içerisinde büyük bir paya sahiptir; farmakolojik seçenekler giderek çoğalmaktadır. Farmakolojik seçeneklerin çoğalmasına paralel olarak, jenerik ilaç sayısının da giderek artmakta olduğu gözlenmektedir. Jenerik ilaçların halk sağlığı perspektifinden başlıca avantajı tedavi maliyetini düşürme olasılığıdır (1). Jenerik ilaçlar fiyat avantajları (fark ödenmemesi) nedeniyle hastalar tarafından tercih edilebilmekte, öte yandan devletin daha düşük ilaç ödeneği ayırmasına olanak tanımaktadır. Öte yandan, jenerik ilaç kullanımı konusu ülkemiz psikiyatristleri arasında da internet dahil değişik platformlarda tartışılmaktadır. Bu bağlamda konunun daha detaylı irdelenmesini önemli bulmaktayım.

Bilindiği üzere jenerik formülasyonların orijinal ürünle biyo-eşdeğer olduğunun gösterilmesi gerekmektedir. İki ilaç için (orijinal ve jenerik) “konsantrasyon-zaman eğrisi altındaki alan (AUC)”ın, “maksimum plazma konsantrasyonuna (Cmax) oranı” 0.8 ile 1.25 aralığında ise, ilaçlar biyo-eşdeğer kabul edilir (2). Buna göre jenerik ilaç ile herhangi bir hastada etkin doz orijinalden %25 fazla yada

%20 az olabilir. Bu farklılık özellikle terapötik indeksi dar ilaçlarda veya klinisyen kesin bir doz titrasyonu yapmaya çalıştığında önemli olabilir. Daha yüksek bir Cmax advers etkilere yol açarken, plazma konsantrasyonunun düşüklüğü terapötik yanıtın azalmasına neden olabilir. İki jenerik ilaç arasındaki fark ise daha belirgin bir düzeye varıp, bir jeneriğin Cmax ve AUC’si, diğerinden %50 fazla olabilir (1). Avrupa Birliği’nde jenerik ilaç için biyo-eşdeğerlik şartı aranırken, etkinlik ve güvenlik çalışmalarını gerektirecek terapötik-eşdeğerlik şartı aranmamaktadır (3). Biyo-eşdeğerlik çalışmalarındaki diğer kısıtlılıklar arasında (jenerik biyo-eşdeğerlik çalışmalarındaki) sağlıklı gönüllülerle (klinik çalışmalardaki) hasta popülasyonlarının olası farklılıkları, biyo-eşdeğerlik için tekrar eden doz uygulaması yerine tek doz uygulanması sayılabilir (4).

Hastalar ve aileler jenerik ilacın ortaya çıkış ilkesi açıklansa da ilacın değişmesini istemeyebilirler (3). Bu durum bazen tedavide değişiklik gibi algılanabilir. Şizofrenideki bilişsel bozukluklar, şüphencilik gibi belirtiler göz önüne alındığında bu durumun dikkate alınması gerektiği bildirilmektedir (1). Psikotik bozukluk veya şizofreni tanısı konmuş (akut psikotik tabloda olmayan) 106 hasta ile yapılan bir çalışmada, eczanede orijinal yerine jenerik ilaç verildiğinde, hastaların %73’ü jenerik ilacı almak istemediklerini belirtmişler, %87’si orijinali yerine jenerik ilaç verilmesine karşı çıkmıştır (5). Aynı çalışmada 0-100 puanlık bir skalada, jenerik ilacı alma eğilimi %27.51, orijinal ilacı alma eğilimi %92.34 olarak saptanmıştır. Ayrıca hastalarda jenerik ilacın anlamlı olarak daha az güvenilir, daha etkisiz ve yan etkilerinin fazla olacağı beklentisi görülmüştür (5). İlaç değişikliğinin kompliyansı bozması

durumunda ortaya çıkabilecek hastaneye yatış, tedavi maliyetini arttıracaktır (6, 7). Şizofreninin maliyetini gözden geçiren uluslararası bir makalede, şizofrenide doğrudan yapılan sağlık harcamalarının ortalama %9.3'ünü ilaç harcamaları oluştururken, %60.4'ünün hastaneye yatışlardan kaynaklandığı belirtilmektedir (7).

Antipsikotik ilaçlardan orijinal-jenerik karşılaştırılması en çok yapılan klozapin olmuştur. Klozapinle jenerik klozapin arasında farmakokinetik farklılıklar olduğunu ve klozapinden jenerik klozapine geçiş sonrası relaps görüldüğünü bildiren çalışmalar olduğu gibi (8,9), geçişin sorunsuz olduğunu belirten çalışmalar da mevcuttur (10, 11). Yine Hollanda'da yapılan bir çalışmada, jenerik oral risperidon solüsyonun orijinal tablet ile biyo-eşdeğer bulunmadığı bildirilmiştir (12). Almanya'da yapılan yeni bir çalışmada ise, jenerik risperidona geçiş sonrasında kompliyansa %5.2 veya üzerinde bir bozulma durumunda, tedavi maliyetin orijinal risperidon ile tedaviye göre daha pahalı olacağı belirtilmiştir (13).

Bizim de deneyimlerimiz jenerik ilaç kullanımında zaman zaman sorunlar yaşanabildiği veya orijinal ilaçtan jeneriğe geçiş sırasında akut alevlenme ile karşılaşılabildiği şeklindedir. Bu durumlarla tarafımızca jenerik ilaçta doz artımına gidilmesi veya orijinal ilaca geri dönülmesi ile baş edilmeye çalışılmıştır. Ancak akut alevlenme yaşayan olgularda hastanın eski durumuna dönmesi zaman alabilmekte, ayrıca bu dönemde ciddi sorunlar yaşanabilmektedir. Öte yandan, yineleyen epizodların şizofrenide kronikleşmeye yol açabileceği akılda tutulmalıdır. Bu bağlamda, şizofrenide orijinalden jeneriğe, bir jenerikten diğerine ve jenerikten orijinal ilaca geçişin sonuçlarına ilişkin daha detaylı araştırmalara gereksinim olduğu belirtilmekte, halihazırda jenerik ilaca geçişin büyük bir dikkat ve düzenli izleme yapılması önerilmektedir (1).

Dear Editor,

*Schizophrenia, which is a lifelong illness, causing loss of skills, and affecting social and professional functions in most of the patients, is a serious health problem. It is also one of the psychiatric illnesses in which suicide is more prevalent. It is possible to prevent or at least decrease the negative consequences of this disorder with effective treatment. A careful psychopharmacological approach is required for an effective control of symptoms, as well as*

*avoidance of treatment side effects. Currently, investigations on schizophrenia occupy an important place in all psychiatric studies, and pharmacological options are steadily increasing. In parallel with this increase in pharmacological options, an increase in the number of generic medications is observed. The main advantage of generic medications from the point of public health view is the possibility of a decrease in treatment costs (1). Generic medications may be preferred by patients because of their cost advantages (patients do not have to pay more), and this advantage creates an opportunity for the government to pay less for medication costs. Use of generic medications is a cause of debate among psychiatrists in several different mediums (including internet) in Turkey, and in my opinion a detailed analysis of this topic is very important.*

*As commonly known, bio-equivalence of generic formulations with original brands is required. Two medications (brand and generic) may be considered bio-equivalent if the ratio of "area under concentration – time curve (AUC)" to maximal plasma concentration (Cmax) is between 0.8 - 1.25 (2). The effective dose in a patient may be 25% more or 20% less with the generic formulation compared with the original. This difference may be important especially in medications with a narrow therapeutic index and in conditions where the clinician intends a strict dose titration. A higher Cmax may cause adverse effects, while a lower plasma concentration may cause a decrease in therapeutic response. The difference between two generic medications may be even more prominent, with the Cmax and AUC of one 50% greater than the other (1). While bio – equivalence is required for generic medications in the European Community, therapeutic equivalence requiring efficacy and safety studies are not mandatory (3). Possible differences between healthy individuals (in generic bio – equivalence studies) and patient populations (in clinical studies), use of single dose instead of repeated doses for bio – equivalence may be mentioned as other limitations of bio – equivalence studies (4).*

*Patients and their families may not accept a change in their medications, even if they are informed about the rationale of generic medications (3). Shifting from a brand to a generic may be felt as a change in treatment and in view of the cognitive functional disorders and symptoms of suspicion in schizophrenia; such a medication shift should be carefully considered (1). In a*

study of 106 patients with diagnosis of a psychotic disorder or schizophrenia (not in acute psychotic exacerbation phase), 73% of the patients reported that they did not want generic instead of brand medications when given generic medications instead of the original ones at the pharmacy, and 87% did not accept generic medications instead of the original ones (5). In the same study, preference for generic medications were found 27.51%, whereas the preference for original medications were 92.34%, using a scale of 0 – 100 points. Also, an impression among the patients was detected, that generic medications are less reliable and less effective, and cause more side effects (5). Hospitalizations due to non-adherence created by changes in medications may increase the cost of treatment (6,7). In an international paper on the cost of schizophrenia, only 9.3% of the total direct health costs were due to medication bills, whereas 60.4% were the costs of hospitalizations. (7).

Among anti-psychotic drugs, the medication in which most extensive original – generic comparisons were made is clozapine. There are studies both stating the existence of pharmacokinetic differences between generic and original clozapine and reporting relapses among patients after switching from original to generic clozapine (8,9), whereas other studies report an uneventful switch from

original to generic clozapine (10,11). In a study conducted in Holland, it was reported that generic oral risperidone solution is not bio – equivalent with the original tablets (12). In another study from Germany, it was reported that deterioration in adherence of 5.2% and more after a switch to generic risperidone, the cost of treatment was more expensive than the cost of treatment with original risperidone (13).

Our experience is also in accordance with the belief that occasional problems may arise in generic medication use and acute exacerbations may be seen during medication switch from original to generic formulations. We try to deal with such situations by increasing the dose of the generic drug or returning back to the original medication. A return to the former clinical condition of the patient after an acute exacerbation may take time and serious problems may be seen during these periods. It should be kept in mind that recurrent episodes may lead chronic changes to become permanent in schizophrenia. The need for further investigations on the consequences of medication changes from original to generic, from one generic to another generic, and from generic to original medications is commonly expressed, and medication changes to generic formulations is advised to be done with caution, and under close regular observations (1).

### Kaynaklar:

1. Nuss P, Taylor D, De Hert M, Hummer M. The generic alternative in schizophrenia: opportunity or threat? *CNS Drugs*. 2004;18:769-775
2. World Health Organization. Multi-source pharmaceutical products: WHO guideline on registration requirements to establish interchangeability. Geneva: WHO, 1996. WHO Technical Support Series no. 863
3. Borgherini G. The Bioequivalence and Therapeutic Efficacy of Generic Versus Brand-Name Psychoactive Drugs. *Clin Ther*. 2003;25: 1578-1592
4. Meredith P. Bioequivalence and other unresolved issues in generic drug substitution. *Clin Ther* 2003; 25: 2875-2890
5. Roman B. Patients' attitudes towards generic substitution of oral atypical antipsychotics: a questionnaire-based survey in a hypothetical pharmacy setting. *CNS Drugs*. 2009;23:693-701
6. Thieda P, Beard S, Richter A, et al. An economic review of compliance with medication therapy in the treatment of schizophrenia. *Psychiatr Serv* 2003; 54: 508-16
7. Knapp M, Mangalore R, Simon J: The global costs of schizophrenia. *Schizophr Bull* 2004, 30:279-293
8. Lam YW, Ereshefsky L, Toney GB, Gonzales C. Branded versus generic clozapine: bioavailability comparison and interchangeability issues. *J Clin Psychiatry*. 2001;62 Suppl 5: S18-S22
9. Kluznik JC, Walbek NH, Farnsworth MG, Melstrom K. Clinical effects of a randomized switch of patients from clozaril to generic clozapine. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 Suppl 5: S14-S17
10. Paton C. Generic clozapine: outcomes after switching formulations. *Br J Psychiatry*. 2006;189:184-185
11. Alessi-Severini S, Honcharik PL, Simpson KD, Eleff MK, Collins DM. Evaluation of an interchangeability switch in patients treated with clozapine: A retrospective review. *J Clin Psychiatry*. 2006;67:1047-1054
12. van Os S, Relleke M, Piniella PM. Lack of bioequivalence between generic risperidone oral solution and originator risperidone tablets. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2007;45:293-299
13. Treur M, Heeg B, Möller HJ, Schmeding A, van Hout B. A pharmaco-economic analysis of patients with schizophrenia switching to generic risperidone involving a possible compliance loss. *BMC Health Serv Res*. 2009, 9:32doi:10.1186/1472-6963-9-32