

JENERİK İLAÇLAR VE YAN ETKİ

Ata Nevzat YALÇIN

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ANTALYA
anyalcin@akdeniz.edu.tr, anyalcin@yahoo.com

ÖZET

Jenerik ilaçlar öncelikle gelişmiş ülkeler olmak üzere dünyanın birçok yöresinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu ilaçların kullanım amacı aynı etkinliği sağlamakla birlikte özellikle maliyeti ve ulusal tıbbi harcamaları düşük tutmaktır. Jenerik ilaçların etkinliği ve yan etkileri konusunda araştırmacılar farklı görüşler sergilemektedir. Çalışmaların bir kısmında jenerik ilaçlarla sağıltım ya da orijinal ilaçlarda jeneriklere geçildiğinde etkinlik ve güvenilirlik açısından anlamlı bir istatistik fark olmadığı ileri sürülmesine karşın, bir başka kesimde ise bu tür ilaçların orijinal ilaçlara göre etkinliğinin eşdeğer düzeyde olmadığı belirtilmektedir. Jenerik ilaçlar hastanede yatış süresinin uzamasına ve sağıltım yetersizliğine yol açmaktadır, ayrıca yüksek ilaç konsantrasyonları hastalarda doza-bağılı artmış yan etkilere maruz kalmalarına neden olabilmektedir. Sonuç olarak; jenerik ürünlere ilişkin basılı çalışmalar kısıtlı sayıda ve heterojen olup genelleştirme yapılmasına olanak vermemektedir ve pazarlama öncesinde ek delillere gereksinim vardır.

Anahtar sözcükler: etkinlik, güvenlik, jenerik ilaçlar

SUMMARY

Generic Drugs and Side Effects

Generic drugs are being used extensively in many places in the world including developed countries. The aim of using these drugs are providing same efficacy and reducing drug expenses and thereby decreasing national medical expenditure. Researchers have different points of view on the efficacy and safety of generic drugs. Although in some studies it is documented that no significant difference after treatment with generic drugs or switch from brand to generic formulations occurs, others reveal that generic drugs are not necessarily therapeutically equivalent to branded drugs. The use of generic drugs could be related to an increased days of hospitalization or might lead to a therapeutic failure; on the other hand, a higher drug concentration might expose patients to an increased risk of dose-dependent side effects. In conclusion; published data on antibacterial generic products are limited and heterogeneous, thus precluding any attempt to generalize study results and additional evidence would be needed before considering a revision of the marketing authorization process for antibacterial generic products.

Keywords: efficacy, generic drugs, safety

Öncelikle gelişmiş ülkeler olmak üzere dünyanın birçok yöresinde jenerik ilaçlar 1980 yılından bu yana yaygın olarak kullanılmaktadır. Yapılan değişik araştırmalarda klinik uygulamalarda Japonya'da % 20,2, Amerika Birleşik Devletleri'nde % 63, İngiltere'de % 83 oranında jenerik ilaçlara yer verildiği belirtilmektedir. Bu ilaçların kullanım amacı aynı etkinliği sağlamakla birlikte özellikle maliyeti ve ulusal tıbbi harcamaları düşük tutmaktır. Toplum ve tüketiciler açısından avantajlar sağlayan bu ilaçların yakın gelecekte daha da yaygınlaşacağı düşünülmektedir⁽⁵⁾.

Jenerik ilaçların uygulamaya girmesiyle

birlikte orijinal ilaçların pazar paylarının bir yıl içerisinde yaklaşık % 80 oranında azaldığı bildirilmektedir⁽⁶⁾. Ayrıca orijinal ve jenerik ilaçların kaliteleri açısından yapılan değerlendirmeler benzer özelliklere sahip olabildiklerini de ortaya koymaktadır⁽¹³⁾.

Jenerik ilaçların önemli bir bölümünü antihipertansifler, analjezikler, kanser ilaçları, antipsikotikler ve antibiyotikler oluşturmaktadır⁽⁵⁾.

Klinik uygulamalarda jenerik ilaçlara ne kadar yer verildiğine ilişkin değişik çalışmalar gerçekleştirilmektedir. Japonya'da 2012 yılında yapılan bir araştırmada poliklinik hekimlerinin % 15,1'inin, hastanede çalışan hekimlerin

% 9.6'sının jenerik ürünleri reçete etmediği ve bu sonucun istatistiki olarak anlamlı olduğu ifade edilmektedir. Ayrıca hekimlerin % 17.2'sinin, hastaların ise % 37.2 kadarının jenerik ilaçları kullanmadığı belirlenmiştir⁽⁵⁾.

Jenerik ilaçların etkinliği ve yan etkileri konusunda araştırmacılar farklı görüşler sergilemektedir. Çalışmaların bir kısmında jenerik ilaçlarla sağaltım ya da orijinal ilaçlarda jeneriklere geçildiğinde etkinlik ve güvenilirlik açısından anlamlı bir istatistiki fark olmadığı ileri sürülmesine karşın, bir başka kesimde ise bu tür ilaçların orijinal ilaçlara göre etkinliğinin eşdeğer düzeyde olmadığı belirtilmektedir^(4,6,7).

Bir araştırmada orijinal ilaçlardan jeneriklere geçilmesinin % 30 hastada tam sağaltımı sağladığı, % 30 kadarında herhangi bir düzelmeye yol açmadığı, % 10 kadarında yan etkiler oluşturduğu ve % 30 dolayındaki hastada ise klinik etkinliğinin olmayışı ve yan etkilerden ötürü sağaltımın sonlandırıldığı belirtilmektedir⁽⁶⁾.

Japonya'da Sağlık Bakanlığı tarafından gerçekleştirilen anket çalışmasında jenerik ilaçların kullanılması durumunda hekimlerin % 70'inden fazlası başta kalitesindeki şüphe olmak üzere, etkinliğinin yetersiz olduğu, yan etkileriyle ilgili sorunlar oluşabileceği gibi nedenlerden dolayı reçete edilmediği ortaya konmuştur⁽⁵⁾.

Yakın zamanda gerçekleştirilen 15 beta-laktam, 10 glikopeptid ve başka birtakım antibiyotikleri kapsayan bir meta-analiz çalışması sonucunda jenerik ürünlere ilişkin bugüne dek basılan çalışmaların kısıtlı sayıda ve heterojen olduğu ve genelleştirme yapılmasına olanak vermediği belirtilmektedir⁽¹⁷⁾.

Jenerik ilaçların etkinliği ve güvenilirliğine ilişkin gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde çok sayıda çalışma gerçekleştirilmektedir. Özellikle içerdikleri daha fazla ek katkı maddeleri değerlendirildiğinde olası yan etkiler ve güvenlik açısından sorun yaratabilecekleri düşünülmektedir⁽⁶⁾.

Antibakteriyel ajanlar içerisinde en çok çalışma meropenem, piperasillin/tazobaktam ve imipenemle yapılmıştır. Çalışmaların özellikle büyük bir bölümü Tayland'da gerçekleştirilmiştir.

Tayland'da Siriraj Hastanesi'nde gerçekleştirilen bir çalışmada orijinal ve jenerik ilaçların etkinliği sırasıyla % 72.5 ve % 65.8 (p=0.108), mortalite % 38.6 ve % 39.3, p=0.918 olarak bulunmuştur. İki grup arasında yan etkiler yönünden herhangi bir farklılık saptanmadığı belirtilmiştir⁽²⁾. Aynı araştırmacıların yaptıkları benzer bir çalışmalarında da her iki grup arasında etkinlik ve yan etkiler açısından değerlendirildiğinde belirgin istatistiki bir fark olmadığını bulmuşlardır⁽¹⁾.

Leelarasamee ve ark.⁽⁸⁾ meropenemle ilgili olarak bir eşdeğerlilik çalışmasında orijinal ve jenerik antibiyotikler arasında birbirine yakın klinik etkinlik tanımlanırken, orijinal grupta bir, jenerik grupta üç hastada döküntü ve artmış karaciğer enzim düzeyleri önemli yan etkiler olarak bildirilmiş ve bu yan etkilerin kendiliğinden düzeldiğini belirtmişlerdir. Tansuphasawadikul ve ark.⁽¹⁶⁾ araştırmalarında ise hem orijinal meropenem, hem de jenerik grubunda yan etkiler nedeniyle sağaltımın sonlandırılma oranının %2'den az olduğu ifade edilmektedir ve ilaç yan etkileri nedeniyle ilaçların sonlandırılmasına genellikle gerek kalmadığı sonucuna varılmıştır. Punpanich ve ark.⁽¹²⁾ gerçekleştirdikleri retrospektif çalışmada da her iki antibiyotiklerin etkinliklerinin (% 73.9, % 71.7) benzer olduğu, iyi tolere edildikleri ve yan etki düzeylerinin % 1.6 dolayında olduğu belirtilmiştir.

Piyasirisilp ve ark.'nın⁽¹¹⁾ imipenemle gerçekleştirdikleri çalışmada etkinlik orijinal ve jenerik antibiyotikler için sırasıyla % 65 ve % 58.7 olarak bulunmuş, süper- infeksiyon oranları % 4.7 ve % 9 olarak tanımlanmış, her iki grupta yan etkiler karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı fark görülmediği belirtilmiştir.

Charoenpong ve ark.'nın⁽³⁾ 2011-2012 yılları arasında değişik infeksiyonlarda piperasillin/tazobaktam ile gerçekleştirdikleri bir çalışmada etkinlik orijinal ve jenerik antibiyotikler için sırasıyla % 74 ve % 74.7 (p=1.00) olarak bulunurken, yan etkiler açısından da iki grup arasında herhangi bir farklılık olmadığı ifade edilmektedir.

Deneysel olarak nötropenik tavşanlarda invazif pulmoner aspergillozis sağaltımında jenerik amfoterisin B'nin etkinliği ve güvenilirliği ile ilgili olarak Maryland'da gerçekleştirilen

bir çalışmada etkinlik, farmakokinetik ve yan etkilerin oranlarının benzer olduğu bulunmuştur⁽¹⁰⁾.

Koroner arter "by-pass" cerrahisi yapılan hastalardan profilaktik olarak sefuroksim alanların değerlendirildiği bir başka çalışmada orijinal ve jenerik ilaç alanlarda sırasıyla % 2.5 ve % 12.8 ($p<0.0001$) oranında postoperatif infeksiyon görüldüğü bildirilmiştir. Cerrahi alan infeksiyonu oranı sırasıyla % 1.9 ve % 10.1 ($p<0.0001$) olarak bulunmuştur. Jenerik sefuroksim alan altı hastada septik şok ve dört hastada ise çoklu organ yetmezliği tanımlanmıştır⁽⁹⁾.

Amoksisilin ve dört jeneriğinin farmakokinetik biyoyararlılığına ilişkin bir çalışmada bir jenerik ürünün biyoyararlılığının orjinaline göre yetersiz olduğu belirlenmiştir. Ciddi ve anlamlı bir yan etki gözlenmezken, sadece bir olguda fotosensitivite and orta düzeyde dermatit tanımlanmıştır⁽¹⁵⁾.

Uzun etkili klaritromisin'in toplum kökenli solunum yolu infeksiyonlarında gerçekleştirilen prospektif, çok merkezli bir çalışmada etkinlik oranları benzer bulunurken her iki grupta yer alan hastaların antibiyotikleri benzer biçimde tolere ettikleri sonucuna varılmıştır⁽¹⁴⁾.

Wu ve ark.⁽¹⁸⁾ Çin'de sağlıklı erkek gönüllüler üzerinde ampisilin ile gerçekleştirdikleri bir biyoeşdeğerlilik çalışmasında etkinlik ve yan etkiler açısından orijinal ve jenerik antibiyotikler arasında önemli bir farklılık olmadığı ortaya konmuştur.

Sonuç olarak; orijinal ve jenerik ürünlerle gerçekleştirilen etkinlik ve güvenilirlikleriyle ilgili basılı çalışmalar kısıtlı sayıda ve heterojen olup bugün için genelleştirme yapılmasına olanak vermemektedir. Yakın gelecekte yapılacak araştırmalar ve bildirimlerle jenerik ilaçların güvenilirliği ile ilgili daha detaylı bilgiler elde edilebilecektir.

KAYNAKLAR

1. Angkasekwinai N, Werarak P, Chaiyasoot K, Thamlikitkul V. Monitoring of effectiveness and safety of generic formulation of meropenem for treatment of infections at Siriraj Hospital, *J Med Assoc Thai* 2011;94(Suppl 1):S217-24.
2. Angkasekwinai N, Werarak P, Tongchai S, Thamlikitkul V. Effectiveness and safety of generic formulation of meropenem (Penem) for treatment of infections at Siriraj Hospital, *J Med Assoc Thai* 2012;95(Suppl 2):S34-41.
3. Charoenpong L, Tongchai S, Thamlikitkul V. Effectiveness and safety of generic formulation of piperacillin/tazobactam (Astraz-P) for treatment of infected patients at Siriraj Hospital, *J Med Assoc Thai* 2013;96(Suppl 2):S104-10.
4. Concia E, Novelli A, Schito GC, Marchese A. Ideal microbiological and pharmacological characteristics of a quality antimicrobial agent: comparing original and generic molecule, *J Chemother* 2007; 19(6):609-19.
<http://dx.doi.org/10.1179/joc.2007.19.6.609>
5. Fujimura S, Watanabe A. Generic antibiotics in Japan, *J Infect Chemother* 2012;18(2):421-7.
<http://dx.doi.org/10.1007/s10156-012-0437-0>
6. Gallelli L, Palleria C, Ve Duono A et al. Safety and efficacy of generic drugs with respect to brand formulation, *J Pharmacol Pharmacother* 2013; 4(Suppl 1):S110-4.
<http://dx.doi.org/10.4103/0976-500X.120972>
7. Gauzit R, Lakdhari M. Generic antibiotic drugs: is effectiveness guaranteed? *Med Mal Dis* 2012;42(4): 141-8.
8. Leelarasamee A, Rongrungruang Y, Trakulsomboon S et al. Bioequivalence, antibacterial activity and therapeutic outcome of generic meropenem (Mapenem), *J Med Assoc Thai* 2008;91(7):980-8.
9. Mastoraki E, Michalopoulos A, Kriaras I et al. Incidence of postoperative infections in patients undergoing coronary artery bypass grafting surgery receiving antimicrobial prophylaxis with original and generic cefuroxime, *J Infect* 2008; 56(1):35-9.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2007.09.011>
10. Petraitis V, Petraitiene R, Lin P et al. Efficacy and safety of generic Amphotericin B in experimental pulmonary Aspergillosis, *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49(4):1642-5.
<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.49.4.1642-1645.2005>
11. Piyasirisilp S, Premprawat W, Thamlikitkul V. Therapeutic equivalence of generic imipenem/cilastatin for therapy of infections at Siriraj Hospital, *J Med Assoc Thai* 2010;90(Suppl 1):S117-25.
12. Punpanich W, Srisarang S, Prachantasen U. Therapeutic effectiveness of generic preparation of meropenem in the treatment of moderate to severe infection in children, *J Med Assoc Thai* 2012;95(7):895-902.

13. Singal GL, Nanda A, Kotwani A. A comparative evaluation of price and quality of some branded versus branded-generic medicines of the same manufacturer in India, *Indian J Pharmacol* 2011; 43(2):131-6.
<http://dx.doi.org/10.4103/0253-7613.77344>
14. Snyman JR, Schoeman HS, Grobusch MP et al. Generic versus non-generic formulation of extended-release clarithromycin in patients with community-acquired respiratory tract infections: a prospective, randomized, comparative, investigator-blind, multicenter study, *Clin Drug Investig* 2009;29(4):265-74.
<http://dx.doi.org/10.2165/00044011-200929040-00005>
15. Tacca MD, Pasqualetti, Di Paolo A et al. Lack of pharmacokinetic bioequivalence between generic and branded amoxicillin formulations. A post-marketing clinical study on healthy volunteers, *Br J Clin Pharmacol* 2009;68(1):34-42.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2125.2009.03399.x>
16. Tansuphasawadikul S, Simaroj S, Chantarothorn S et al. Therapeutic effectiveness of a generic versus original meropenem in serious infections, *J Med Assoc Thai* 2011;94 (2):172-8.
17. Tattevin P, Cremieux AC, Rabaud C, Gauzit R. Efficacy and quality of antibacterial generic products approved for human use: a systematic review, *Clin Infect Dis* 2014;58(4):458-69.
<http://dx.doi.org/10.1093/cid/cit769>
18. Wu H, Liu M, Wang S et al. Pharmacokinetic properties and bioequivalence of two compound formulations of 1500 mg ampicillin: a randomized-sequence, single-dose, open-label, two-period crossover study in healthy Chinese male volunteers, *Clin Ther* 2010;32(3):597-606.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2010.03.017>