PRIMJENA ANTIEPILEPTIČKIH LIJEKOVA U DJEČJOJ DOBI - GENERICI ILI ORIGINALNI LIJEKOVI?

IGOR PRPIĆ[1,2], IVANA KOLIĆ[1], ŽELJANA JOTANOVIĆ[3]

Cilj: Obzirom na sve bolju zdravstvenu skrb, starenje populacije te visoke financijske troškove posljednjih godina se sve više piše o uštedama zdravstvenih sustava razvijenih zemalja u korist propisivanja generičkih lijekova. Generički lijekovi se registriraju i puštaju u promet na temelju studija bioekvivalencije koje su rezultat ispitivanja farmakokinetskih svojstava generičkog lijeka u odnosu na originalni lijek. Kako je glavni postulat liječenja epilepsije primjena antiepileptičkog lijeka u najnižoj dozi s ciljem prevencije recidiva epileptičkih napadaja i izbjegavanja dodatnih neuroloških poremećaja te neželjenih učinaka lijeka, tako je i odabir idealnog antiepileptičkog lijeka ovisan o mnogim čimbenicima.

Metode: Analizirati ćemo nekoliko sustavnih pregleda i meta-analiza studija koje su uspoređivale klinički ishod liječenja epilepsija korištenjem izvornih i generičkih lijekova ili klinički ishod obvezne zamjene originalnog lijeka generičkim. Također ćemo prikazati i preliminarne rezultate o upotrebi originalnih i generičkih antiepileptičkih lijekova u našoj ustanovi.

Rezultati: U petogodišnjem analiziranom razdoblju bio je 241 bolesnik sa novo dijagnosticiranom epilepsijom. U njih 107 (44,4%) liječenje je započeto originalnim, a u 134 (55,6%) generičkim antiepileptičkim lijekom. Od svih propisanih antiepileptika njih 172 (71,3%) je bilo u obliku kapsula ili tableta (od čega u 27,9% kao originalni lijek, a u 72,1% kao generički), a 69 (28,7%) u obliku sirupa ili kapi (od čega 85,5% kao originalni lijek, a 14,5% kao generički).

Zaključci: Prema dostupnim saznanjima uvođenje originalnog ili generičkog antiepileptičkog lijeka osigurava podjednak učinak, podnošenje i sigurnost, no bilo koji oblik zamjene može biti povezan sa nepovoljnim učincima.

Deskriptori: ANTIEPILEPTIČKI LIJEKOVI, BIOEKVIVALENCIJA, GENERIČKI LIJEK, GENERIČKA ZAMJENA

[1]Klinički Bolnički Centar Rijeka
Klinika za Pedijatriju
Zavod za Dječju neurologiju i dječju psihijatriju
[2]Medicinski fakultet u Rijeci
[3]Opća Bolnica Pula, Odjel pedijatrije

Adresa za dopisivanje:
Prof. dr. sc. Igor Prpić
51000 Rijeka, Istarska 43
E-mail: igor.prpic@medri.uniri.hr

Posljednjih godina zamjećuju se velike promjene na tržištu lijekova za što je odgovorno mnogo faktora, a između ostalih starenje populacije, bolja dostupnost zdravstvene skrbi, ali i sve veći broj lijekova koji više nisu zaštićeni patentom, a novih lijekova na tržištu je malo (1). Izrazito visoki financijski troškovi zdravstvene sustave prisiljavaju na mjere smanjivanja

troškova, a najčešći primjer je poticanje ili obveza korištenja generičkih lijekova u odnosu na originalne lijekove (2, 3). Registrirani lijekovi se svrstavaju u dvije skupine: originalni (izvorni) lijekovi i generički lijekovi.

Originalni (izvorni) lijek je lijek koji je prvi odobren za stavljanje u promet na temelju potpune dokumentacije o djelotvornosti, kvaliteti i neškodljivosti prema važećim zahtjevima i zaštićen je patentom dulji niz godina (4). Farmakološki razvoj novog lijeka traje 10 do 15 godina, a prema dostupnim studijama cijena razvoja novog lijeka iznosi između 800 milijuna i 2 bilijuna USD (5).

Generički lijek

Generički lijek je lijek koji je istovjetan izvornom lijeku prema sastavu, kvaliteti, učinkovitosti, sigurnosti i načinu uzimanja, a može se od izvornog lijeka razlikovati bojom, oblikom i pakiranjem (6, 7). Razvoj generičkog lijeka traje od dvije do pet godina, za registraciju nisu potrebne pretkliničke i kliničke studije već samo kratka studija bioekvivalencije, a troškovi su značajnije niži (1, 5). Originalni i generički lijekovi bi trebali imati istovjetnu terapijsku učinkovitost i trebali bi biti jednako sigurni.

Studije bioekvivalencije su važan dio u razvoju generičkog lijeka i rezultat su ispitivanja farmakokinetskih svojstava generičkog lijeka u odnosu na izvorni "referentni" lijek. Bioekvivalencija je definirana kao odsustvo značajnih razlika u kojoj aktivna tvar ostaje dostupna na očekivanom mjestu djelovanja ako se primjeni u istoj dozi i u istim uvjetima. Američka Agencija za hranu i lijekove (FDA) preporuča ispitivanje farmakokinetskih svojstava u procjeni bioekvivalencije generičkih lijekova i to na temelju primijenjene jedne doze lijeka na manjem broju zdravih punoljetnih dobrovoljaca (dovoljno je do 50 ispitanika), a ispituju se brzina i stupanj apsorpcije generičkog u odnosu na izvorni lijek. Bioekvivalentnim se smatra generički lijek kojem su 90-postotni interval pouzdanosti (90% CI - confidence interval) za farmakokinetske parametre te površinu ispod krivulje (AUC) i maksimalnu plazmatsku koncentraciju (C_{max}) od 80% do 125% u odnosu na izvorni lijek (8, 9). U Europskoj Uniji, za lijekove uskog terapijskog indeksa u koji spadaju svi antiepileptički lijekovi, u studiji bioekvivalencije ispitivani farmakokinetski parametri i 90% CI za AUC i C_{max} moraju biti u rasponu od 90 do 111,11% (10).

Epilepsija i antiepileptički lijekovi

Glavni postulat liječenja epilepsije je primjena antiepileptičkog lijeka u najnižoj dozi s ciljem prevencije recidiva epileptičkih napadaja te sprečavanja dodatnih neuroloških i kognitivnih poremećaja kao i minimaliziranja neželjenih učinaka lijeka i na taj način pozitivno utjecati na kvalitetu života. Navedeno zahtjeva pažljivo titriranje doze lijeka, te je ponekad doza lijeka koja sprečava recidive epileptičkih napadaja bliže onoj koja uzrokuje toksične učinke (11). Samo jedan recidiv epileptičkog napadaja nakon duljeg perioda dobre kontrole bolesti može imati teške posljedice, primjerice gubitak vozačke dozvole ili posla, teške ozljede ili smrt (12, 13). Liječenje je dugogodišnje, ponekad i cjeloživotno, te je dobar odnos i povjerenje između liječnika i pacijenta iznimno važno kako bi se osigurao dobar "compliance" tijekom liječenja.

Antiepileptičke lijekove koje danas koristimo dijelimo u dvije skupine, i to skupinu "tradicionalnih" antiepileptičkih lijekova te skupinu novih "modernih" antiepileptičkih lijekova. Pri odabiru najpovoljnijeg lijeka osnovu čini tip epileptičkog napadaja, epilepsije i/ili epileptičkog sindroma, a ovisan je i o dobi, spolu, postojanju komorbiditeta ili dodatnog korištenja drugih lijekova, ali i financijskim troškovima (14-16).

Prilikom odabira odgovarajućeg antiepileptičkog lijeka u razvijenim zemljama važan je i financijski aspekt. Na temelju provedene prospektivne analize izravnih medicinskih troškova liječenja epilepsije u djece i adolescenata na uzorku od 69 bolesnika tijekom jedne godine dobiveni su rezultati prema kojima je najviši udio u ukupnom trošku činio trošak bolničkog liječenja bolesnika (72%), dok je udio troška antiepileptičkih lijekova iznosio 19%. Ukupni troškovi su značajno ovisili o tipu epileptičkih napadaja te dobi djeteta pri postavljanju dijagnoze, a udio financijskog troška lijekova značajnije je viši u bolesnika liječenih novijim antiepileptičkim lijekovima (3).

Antiepileptički lijekovi u Republici Hrvatskoj

U Hrvatskoj odobrenje za stavljanje lijeka u promet daje Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED), a Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje (HZZO) regulira listu lijekova na tržištu (16).

Lista lijekova koju je HZZO objavio u veljači 2017. godine sadrži ukupno 41 lijek iz skupine antiepileptika (ATK šifra N03), od čega 12 originalnih (izvornih) lijekova, te 29 generičkih lijekova. Od svih registriranih lijekova 6 originalnih lijekova ima svoje generičke oblike, a to su (abecednim redom): gabapentin (1 generik), lamotrigin (6 generika), levetiracetam (5 generika), okskarbazepin (1 generik), pregabalin (6 generika) i topiramat (3 generika) (18).

Financijsko izvješće o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj HALMED objavljuje svake godine. Prema posljednje objavljenom izvješću iz 2015. godine antiepileptički lijekovi se nalaze na dvadesetčetvrtom mjestu izraženo u definiranoj dnevnoj dozi na 1000 stanovnika na dan (DDD/TSD), a na osamnaestom mjestu izraženo financijski uz ukupni godišnji trošak od oko 85 milijuna kuna (19). Prema objavljenim izvješćima nismo pronašli izdvojeno izvješće o usporednoj potrošnji originalnih i generičkih lijekova.

Temeljem rezultata istraživanja objavljenog 2012. godine prvi put su objavljeni podaci koji su omogućili uvid u farmakoepidemiološko stanje o upotrebi antiepileptičkih lijekova u Republici Hrvatskoj. Ispitivači su zamijetili trend značajnog povećanja financijskog troška antiepileptičkih lijekova u desetogodišnjem razdoblju u odnosu na količinsku uporabu i to kao posljedicu veće upotrebe novijih antiepileptičkih lijekova. Uporaba antiepileptičkih lijekova bila je ovisna o dobi pacijenta, te je najviša bila u dobnim skupinama iznad 25. godine života, dok je najviša stopa porasta upotrebe dokazana u osoba starijih od 65 godina i to u korist novijih antiepileptičkih lijekova (20).

Što se tiče izdavanja lijekova u Republici Hrvatskoj ne postoji zakonska obveza o zamjeni propisanog originalnog lijeka za generički, a empirijski znamo da se preporučeni antiepileptički lijekovi (originalni ili generički) u primarnoj zdravstvenoj zaštiti i ljekarnama ne zamjenjuju za drugi lijek.

Primjena generičkih antiepileptičkih lijekova

Kako u svim terapijskim područjima, tako i u liječenju epilepsije, generički pripravci su u širokoj upotrebi nakon isteka patenata originalnih lijekova. Prema FDA u Sjedinjenim američkim državama 1984. godine 12% ukupno propisanih lijekova su bili generički, 2000. godine 44%, a 2008. godine čak 69%, dok je smanjenje financijskih troškova iznosilo samo 16% (21, 22). Glavni čimbenik koji doprinosi široj upotrebi generičkih lijekova je smanjenje financijskih troškova liječenja, iako je generičko propisivanje koje se temelji isključivo na smanjenju financijskih troškova u pacijenata sa epilepsijom bez uzimanja

Tablica 1.
Posebne kategorije pacijenata koje se preporučuje isključiti iz obvezne zamjene originalnog lijeka generičkim lijekom

Posebna kategorija	Primjeri
Visokorizični bolesnici	Ekstremne dobne skupine (djeca, stariji), trudnice, pacijenti sa komorbiditetima koji uzimaju više lijekova, itd.
Visokorizične bolesti	Kronične bolesti, bolesti koje se pogoršavaju primjenom lijekova za komorbidno stanje, itd.
Visokorizični lijekovi	Lijekovi uskog terapijskog indeksa, lijekovi koji zahtjevaju individualizaciju doze, lijekovi u kojih postoje teške interakcije sa drugim lijekovima, lijekovi sa složenom terapijskom primjenom, itd.

u obzir prirode bolesti vrlo upitno. Često trošak liječenja recidiva epileptičkog napadaja ili toksičnosti lijeka može financijski nadmašiti potencijalnu uštedu u propisivanju generičkog lijeka (11). Problemi koji bi mogli biti uzrokovani generičkom zamjenom antiepileptičkog lijeka značajniji su u specifičnih skupina bolesnika na što bi trebalo obratiti posebnu pažnju pri generičkom propisivanju lijeka (Tablica 1).

Pregledom obavljenih publikacija u posljednjih desetak godina mnogi autori su pokušali ispitati utjecaj propisivanja generičkih lijekova i zamjene učinkovitog antiepileptičkog lijeka u pacijenata sa dobro kontroliranom epilepsijom, pojave potencijalnih problema te njihovog utjecaja na klinički tijek. Dostupnost mnogobrojnih generičkih lijekova u liječenju epilepsija nosi sa sobom i mnogobrojna pitanja:

- Jesu li generički antiepileptički lijekovi jednako učinkoviti, kvalitetni i sigurni kao izvorni?
- Treba li učinkoviti originalni antiepileptički lijek zamijeniti generičkim?
- Može li se jedan generički antiepileptički lijek zamijeniti drugim?

Prema ranije opisanoj definiciji generičkog lijeka on bi trebao biti jednako učinkovit, kvalitetan i siguran, u što bi trebali biti uvjereni mi kao liječnici koji ih propisujemo da bi mogli uvjeriti naše bolesnike u njihovo sigurno korištenje s ciljem povoljnog compliance-a tijekom dugogodišnjeg liječenja.

Za potrebe ovog rada prikazati ćemo preliminarne rezultate o propisivanju originalnih i generičkih antiepileptičkih lijekova u Zavodu za dječju neurologiju i dječju psihijatriju Klinike za pedijatriju Kliničkog Bolničkog Centra Rijeka. U petogodišnjem razdoblju (od 2012. do 2016. godine) bio je 241 bolesnik sa novo dijagnosticiranom epilepsijom. U njih 107 (44,4%) liječenje je započeto originalnim antiepileptičkim lijekom, a u njih 134 (55,6%) generičkim. Kako postoji specifičnost u primjeni lijekova u dječjoj dobi koja je ovisna o tjelesnoj masi, tako postoje i različiti oblici lijekova: kapsule, tablete, sirup i kapi. Sukladno tome i lijekovima na Listi HZZO-a u skupini suspenzija se nalaze dva lijeka u svojem originalnom obliku (levetiracetam, okskarbazepin) te dva u generičkom obliku (valproična kiselina, etosukcimid). Prema našim rezultatima u djece koja su uzimala lijek u obliku sirupa/kapi u značajnije većem broju je terapija započeta sa originalnim lijekom (85,5%), dok je u obliku tableta/kapsula u značajnije većeg broja terapija započeta generičkim lijekom (72,1%). Kada bi iz izračuna izuzeli pripravke u obliku suspenzija/kapi, gotovo ⅔ propisanih antiepileptičkih lijekova u našem Centru bila je generičkog porijekla.

Sustavni pregledi i meta-analiza studija koje su uspoređivale klinički ishod liječenja epilepsija korištenjem izvornih i generičkih lijekova nije pokazala povezanost između generičke supstitucije lijeka i nestanka kontrole epileptičkih napadaja za barem tri vrste antiepileptičkih lijekova (valproična kiselina, karbamazepin, topiramat) (23). Manjak analiziranih studija bili su kratko trajanje i manji broj ispitanika, no u odsustvu idealnih podataka malo je objašnjenja utemeljenih na dokazima koji bi u većini slučajeva zabranili generičku zamjenu antiepileptičkih lijekova.

Velik broj zdravstvenih sustava i zdravstvenih osiguravajućih društava dopuštaju i/ili obvezuju farmaceutske djelatnike na zamjenu generičkog oblika lijeka na svaki propisani liječnički recept (23-27). Prisilna zamjena originalnog antiepileptičkog lijeka za generički može dovesti do neželjenih učinaka, recidiva epileptičkog napadaja ili značajnijom toksičnošću lijeka. Jedna usporedna studija iz provincije Ontario (Kanada), u kojoj je od 2003. godine obvezna zamjena originalnog lijeka na razini ljekarni, ispitivala je stopu ponovne zamjene "switchback rate" generičkog antiepileptičkog lijeka u originalni u usporedbi sa drugim lijekovima koji se koriste u kroničnoj terapiji (hipolipemici i antidepresivi). Dobivenim rezultatima pokazali su da je stopa ponovne zamjene lijeka značajnija u skupini antiepileptičkih lijekova (do 20%) nego u skupini drugih lijekova (do 3%), što može biti povezano sa nepovoljnim kliničkim posljedicama zakonski obveznog generičkog propisivanja (2).

Prema podacima iz do tada jedine objavljene retrospektivne studije u Sjedinjenim Američkim Državama na gotovo 20.000 pacijenata o usporednoj učinkovitosti originalnog i generičkog antiepileptičkog lijeka u kontroli bolesti, odnosno nepovoljnih događaja povezanih sa recidivom epileptičkog napadaja, pokazano je da su bolesnici u kojih je terapija započeta generičkim lijekom značajnije manje hospitalizirana ili pregledana u hitnoj službi zbog neželjenih događaja povezanih s recidivnim epileptičkim napadajem. Time su ispitivači iznijeli dokaz da su generički antiepileptički lijekovi, iako uskog terapijskog indeksa, jednako učinkoviti kao originalni lijek. Manjak ove studije je što je provođena na populaciji pacijenata starijih od 65 godina pa se dobiveni rezultati ne bi mogli primjenjivati na opću populaciju (28).

Obzirom na potencijalne nepovoljne učinke važna svjetska neurološka i epileptološka društva objavila su svoje preporuke o generičkoj zamjeni originalnog antiepileptičkog lijeka što je radi lakšeg prikaza sažeto u Tablici 2. Temeljem dostupnih baza podataka nismo naišli niti na jednu studiju koja je ispitivala utjecaj zamjene originalnih antiepileptičkih lijekova u generičke u dječjoj populaciji.

Generička zamjena lijeka poželjna je u kontekstu sniženja troškova zdravstvene skrbi u bolesnika sa epilepsijom. Znamo da su generički lijekovi učinkoviti i sigurni i na taj način je potrebno pristupiti pacijentu uzimajući u obzir dob, spol i socioekonomske razlike. Prema dostupnim saznanjima uvođenje originalnog ili generičkog antiepileptičkog lijeka osigurava istovjetan učinak, podnošenje i sigurnost, no zamjena jednog u drugi lijek može biti povezana sa nepovoljnim učincima kao što recidivi epileptičkih napadaja, veći broj hospitalizacija ili dulje bolničko liječenje. Ukoliko se radi o bolesniku sa dobrom kontrolom bolesti prema dostupnim preporukama trebalo bi izbjegavati sve oblike zamjene lijeka.

Hrvatsko Društvo za dječju neurologiju nije izdalo nikakve preporuke prema članovima niti prema HZZO-u oko propisivanja i zamjene antiepileptičkih lijekova koje bi obzirom na specifičnost liječenja epilepsije i dječje populacije bilo važno uvesti. U našoj ustanovi, Referentnom cen-

Tablica 2.
Preporuke neuroloških/epileptoloških društava za zamjenu originalnog antiepileptičkog lijeka generičkim (21, 29, 30)

Država	Društvo	Osnovne preporuke
SAD	Američka Akademija za Neurologiju (AAN)	AAN je protivna generičkoj zamijeni antiepileptičkog lijeka i preporuča se tražiti pristanak nadležnog liječnika.
Njemačka	Njemački ogranak ILAE	Preporuča se izbjegavanje zamijene antiepileptičkog lijeka ukoliko se radi o dobro kontroliranoj bolesti. Razmatranje zamjene za jeftiniji lijek samo kod slabo kontrolirane bolesti. Može se započeti liječenje sa antiepileptičkim lijekom niže cijene.
Italija	Talijanski ogranak ILAE	Zamjena nije preporučena u pacijenata sa dobro kontroliranom bolesti, ali može se učiniti u slabo kontroliranih pacijenata. Potreban je informirani pristanak bolesnika.
Francuska	LFCE	Preporučeno je izbjegavanje generičke zamjene antiepileptičkog lijeka.
Poljska	Poljsko Epileptološko Društvo	Generička zamjena antiepileptičkog lijeka je kontraindicirana.
Škotska	Scottish Intercollegiate Guidelines Network	Generička zamjena antiepileptičkog lijeka nije preporučena.
Nizozemska	Nizozemsko Društvo za dječju neurologiju	Zamjena antiepileptičkog lijeka nije preporučena.

tru Ministarstva zdravstva za epilepsije i konvulzivne bolesti dječje dobi, liječenje uvijek započinjemo generičkim lijekom ukoliko je na raspolaganju. Poteškoće nastaju kada dođe do poremećaja u opskrbi tržišta generičkim lijekovima (defektura) i tada obzirom na nepostojanje studija bioekvivalencije između dva generička lijeka uvijek mijenjamo u izvorni lijek.

Skraćenice:

FDA - U.S. Food and Drug Administration
USD - američki dolar
HZZO - Hrvatski Zavod za zdravstveno osiguranje
DDD/TSD - definirana dnevna doza/1000 stanovnika/dan
NICE - Natinal Institute for Health and Care Exellence
ILAE - International League Against Epilepsy
LFCE - Ligue Francaise Contre L'Epilepsie

NOVČANA POTPORA/*FUNDING*
Nema/*None*

ETIČKO ODOBRENJE/*ETHICAL APPROVAL*
Nije potrebno/*None*

SUKOB INTERESA/*CONFLICT OF INTEREST*
Autori su popunili *the Unified Competing Interest form na www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (dostupno na zahtjev)* obrazac i izjavljuju: nemaju potporu niti jedne organizacije za objavljeni rad; nemaju financijsku potporu niti jedne organizacije koja bi mogla imati interes za objavu ovog rada u posljednje 3 godine; nemaju drugih veza ili aktivnosti koje bi mogle utjecati na objavljeni rad./*All authors have completed the Unified Competing Interest form at www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (available on request from the corresponding author) and declare: no support from any organization for the submitted work; no financial relationships with any organizations that might have an interest in the submitted work in the previous 3 years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work*.

LITERATURA

1. Tyszko B, Staniszewska A. The effects of brand-generic substitution in antiepileptic treatment. Zdrowie Publiczne i Zarzadzanie. 2016; 4: 254-8.
2. Andermann F, Duh MS, Gosselin A, Paradis PE. Compulsory generic switching of antiepileptic drugs: high switchback rates to branded compounds compared with other drug classes. Epilepsia. 2007; 48 (3): 464-9.

3. Prpić I, Boban M, Škarpa-Prpić I, Jurjević A, Babić T, Fiket D. (2009). Direct medical cost of children and adolescent epilepsy at a university setting in Croatia. Collegium antropologicum. 2009; 33 (2): 503-8.

4. FDA basics - Drugs. http://www.fda.gov/AboutFDA/Transparency/Basics/ucm.192696.htm. (pristupljeno 06. veljače 2017).

5. Dunne S, Shannon B, Dunne C, Cullen W. A review of the differences and similarities between generic drugs and their originator counterparts, including economic benefits associated with usage of generic medicines, using Ireland as a case study. BMC Pharmacology and Toxicology. 2013; 14: 1.

6. Understanding generic drugs. https://www.fda.gov/Drugs/ResourcesForYou/Consumers/BuyingUsing MedicineSafely/UnderstandingGenericDrugs/ucm167991.htm. (pristupljeno 07. veljače 2017).

7. EMA Questions and answers on generic medicines. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2009/11/WC500012382.pdf (pristupljeno 07. veljače 2017).

8. Guidance for Industry Bioequivalence Studies with Pharmacokinetic Endpoints for Drugs Submitted Under an ANDA. https://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/@fdagov-drugsgen/documents/document/ucm377465.pdf. (pristupljeno 07. veljače 2017).

9. Yamada M, Welty TE. Generic substitution of antiepileptic drugs: a systematic review of prospective and retrospective studies. Annals of Pharmacotherapy. 2011; 45: 1406-15.

10. EMA guideline on the investigation of bioequivalence. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/cientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf. (pristupljeno 07. veljače 2017).

11. Generic prescribing in epilepsy. Evidence-Based Medicine. 2010; 15: 65-7. (pristupljeno 07. veljače 2017).

12. Bialer M. Generic products of antiepileptic drugs (AEDs): is it an issue? Epilepsia. 2007; 48 (10): 1825-32.

13. Crawford P, Feely M, Guberman A, Kramer G. Are there potential problems with generic substitution of antiepileptic drugs? A review of issues. Seizure. 2006; 15: 165-76.

14. Paučić-Krinčić E, Prpić I, Sasso A, Gazdik M, Modrušan-Mozetič Z, Vlahović-Palčevski V. Antiepileptički lijekovi u liječenju epilepsija i epileptičkih sindroma razvojne dobi. Paediatr Croat. 2002; 46 (1): 187-92.

15. Prpić I, Vlahović-Palčevski V, Škarpa-Prpić I, Palčevski G, Boban M. Analysis of antiepileptic drugs use at a university hospital in Croatia. Eur J Neurol. 2005; 12 (6): 483-5.

16. Prpić I, Paučić-Kirinčić E, Vlahović Palčevski V. Upotreba antiepileptičkih lijekova u Kliničkom bolničkom centru Rijeka. Pharmacia. 2001; 39: 179-91.

17. Zakon o lijekovima. Narodne Novine 76/2013. (pristupljeno 07. veljače 2017).

18. HZZO - Objavljene liste lijekova. http://www.hzzo.hr/zdravstveni-sustav-rh/trazilica-za-lijekove-s-vazecih-lista/ (pristupljeno 07. veljače 2017).

19. Izvješće o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj. http://halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Publikacije-i-izvjesca/Izvjesca-o-potrosnji-lijekova/Izvjesce-o-potrosnji-lijekova-u-Republici-Hrvatskoj-u-2015/ (pristupljeno 07. veljače 2017).

20. Škarpa-Prpić I. Procjena kvalitete propisivanja antiepileptičkih lijekova u Hrvatskoj. Doktorski rad. 2012.

21. Bialer M, Midha KK. Generic products of antiepileptic drugs: a perspective on bioequivalence and interchangeability. Epilepsia. 2010; 51 (6): 941-50.

22. Davit BM, Nwakama PE, Buehler GJ et al. Comparing generic and innovator drugs: a review of 12 years of bioequivalence data from the United States Food and Drug Administration. Annals of Pharmacotherapy. 2009; 43 (10): 1583-97.

23. Kesselheim AS, Stedman MR, Bubrick EJ et al. Seizure outcomes following the use of generic versus brand-name antiepileptic drugs. Drugs. 2010; 70 (5): 605-21.

24. Rathe J, Larsen P, Andersen M, Paulsen M, Jarbøl D, Thomsen J, Søndergaard J. Associations between generic substitution and patients attitudes, beliefs and experiences. Eur J Clin Pharmacol. 2013; 69 (10): 1827-36.

25. Rathe J, Søndergaard J, Jarbøl DE et al. Patients concern about their medicine after a generic switch: A combined cross-sectional questionnaire and register study. Pharmacoepidemiology and Drug Safety, 2014; 23: 965-73.

26. Rathe J, Andersen M, Jarbøl D et. al. Generic Switching and Non-persistence among Medicine Users: A Combined Population-Based Questionnaire and Register Study. PLoS One. 2015; 10 (3): 0119688. doi: 10.1371/journal.pone.0119688. (pristupljeno 07. veljače 2017).

27. Berg MJ, Gross RA, Haskins LS et al. Generic substitution in the treatment of epilepsy: patient and physician perceptions. Epilepsy & Behavior. 2008; 13 (4): 693-9.

28. Gagne JJ, Choudhry NK, Kesselheim AS et al. Comparative effectiveness of generic and brand-name statins on patient outcomes: a cohort study. Annals of internal medicine. 2014; 161 (6): 400-7.

29. Perucca E, Albani F, Capovilla G et al. Recommendations of the Italian League against Epilepsy working group on generic products of antiepileptic drugs. Epilepsia. 2006; 47 (5): 16-20.

30. Atif M, Azeem M, Rehan Sarwar M. Potential problems and recommendations regarding substitution of generic antiepileptic drugs: a systematic review of literature. SpringerPlus. 2016; 5: 182.

Summary

ANTIEPILEPTIC TREATMENT IN CHILDREN - GENERIC OR ORIGINAL BRAND?

I. Prpić, I. Kolić, Ž. Jotanović

Aim: Because of overall advance in health care, as well as aging of the population and high financial medical costs during the last few years, there is more discussion about generic prescribing as one of measures of reducing medical costs. Generic drugs are registered according to bioequivalence studies as a result of pharmacokinetic comparison of generic and original drug. As main goal of epilepsy treatment is use of the lowest dose of antiepileptic drug which will prevent epileptic seizures and avoid additional neurological disorders and adverse drug reactions, choice of ideal antiepileptic drug also depends on numerous factors.

Methods: We will analyze several systematic reviews and meta-analyses of studies that have compared clinical outcome of epilepsy treatment by using original and generic drugs or clinical outcome of generic switching. We will also present the preliminary results regarding usage of original and generic antiepileptic drugs in our institution.

Results: During the analyzed five year period, there were 241 patients with the newly diagnosed epilepsy. In 107 (44.4%) patients treatment was initiated with the original drug, and in 134 (55.6%) patients with the generic antiepileptic drug. Out of all prescribed antiepileptic drugs, 172 (71.3%) were in form of capsules/pills (27.9% were the original and 72.1% were generic drug), and 69 (28.7%) were in form of suspension/drops (in 85.5% original drug and 14.5% generic drug).

Conclusions: According to available knowledge, introduction of either original or generic antiepileptic drug assures equal effect, tolerability and safety, however, any type of drug switching can be associated with adverse outcome.

Descriptors: ANTIEPILEPTIC DRUGS, BIOEQUIVALENCE, GENERIC DRUGS, GENERIC SWITCH