Применение дженериковых препаратов в лечении эпилепсии на примере топирамата

Д.м.н. И.Г. РУДАКОВА, д.м.н. А.С. КОТОВ, Ю.А. БЕЛОВА

Topiramate as an example of using generics in the treatment of epilepsy

I.G. RUDAKOVA, A.S. KOTOV, YU.A. BELOVA

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва

Проведен количественный анализ причин срыва медикаментозной ремиссии длительностью более года у 220 взрослых больных эпилепсией. Самой частой причиной потери контроля над приступами явилось переключение с оригинальной брендовой формы противоэпилептических препаратов на дженериковый аналог (60,4%), из всех обследованных 28,2% были переключены на дженерики топирамата. Проведен сравнительный анализ результатов переключения 160 больных с оригинальной формы топирамата (топамакса) на его дженерики. Группу контроля составили 52 больных, продолживших принимать оригинальный препарат. В результате переключения потеря ремиссии наступила у 75,6% пациентов, эпилептический статус — у 3,75%, неотложная помощь или госпитализация потребовались 51,9%. Обратное переключение на оригинальный препарат произведено у 86,2% пациентов, после этого исходные дозы топамакса увеличились у 58,0%, переход от монотерапии к политерапии произведен у 60,0%, исходный уровень контроля над приступами достигнут только у 32,9% больных.

Ключевые слова: *эпилепсия, лечение, дженериковые препараты.*

Causes of losing the pharmacological remission with duration of more than one year have been analyzed in 220 patients with epilepsy. The most often cause of losing control of seizures was switching from brand antiepileptic drugs to generic analogue (60,4% of patients) with 28,2% of them being switched to topiramate generics. The results of switching of 160 patients from the brand form of topiramate (topamax) to its generics were compared to those in the control group of 52 patients who continued to receive the original form. As a result of switching the remission was lost in 75,6% of patients, epileptic status in 3,75%; 51,9% of patients needed emergency care and hospitalization. Switching back to original medication was done in 86,2% of patients with the following increasing of initial doses of topamax in 58,0% and transition from mono- to polytherapy in 60,0%. The baseline level of seizure control has been achieved only in 32,9% of patients.

Key words: *epilepsy, treatment, generics.*

Эпилепсия — одно из наиболее распространенных и серьезных пароксизмальных расстройств, которое при отсутствии эффективной терапии приводит к социальной и бытовой дезадаптации и инвалидизации больных. В настоящее время преобладает точка зрения, что эпилепсия является тяжелым, но потенциально излечимым заболеванием нервной системы [2]. Благодаря возможностям современной нейрофармакологии большинство больных эпилепсией могут достигать устойчивой ремиссии или излечения, иметь достаточно высокую степень социальной адаптации, трудоспособности и качества жизни. Потеря эффективного контроля над приступами может иметь серьезные последствия для больного — медицинские, социальные, материальные и психологические. Любая такая потеря увеличивает риск травматизации во время припадка, декомпенсации хронических, особенно сердечно-сосудистых заболеваний, ухудшения общего здоровья, утраты трудоспособности и инвалидизации.

Среди наиболее значимых и актуальных причин потери эффективного контроля над эпилептическими приступами, по нашему мнению, следует признать мотивируемую экономическими и иными соображениями замену эффективных противоэпилептических препаратов (ПЭП), как правило, оригинальных брендовых форм на их дженериковые аналоги (ДА).

Основанием для обсуждения настоящей проблемы стало существенное увеличение в последнее время случаев декомпенсации эпилепсии у наблюдаемых нами пациентов. В этой связи было проведено исследование, которое ставило две задачи: 1) анализ причин участившихся случаев срыва медикаментозной ремиссии эпилепсии; 2) анализ медицинских последствий переключения больных, получающих терапию топираматом, с оригинальной брендовой формы топамакса на ДА.

Материал и методы

В исследование включены больные, посетившие эпилептолога консультативно-диагностического отделения МОНИКИ с января по июль 2010 г.

© Коллектив авторов, 2011

Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova 2011;111:3:38

e-mail: irrudakova@trancom.ru

Работа состояла из двух частей. В первой части проведен количественный анализ причин срыва медикаментозной ремиссии, продолжающейся более года у 220 больных (99 мужчин и 121 женщины, в возрасте 18—62 лет) с эпилепсией. Во второй части проведен групповой сравнительный анализ (по критерию Стьюдента) результатов переключения 160 больных эпилепсией (74 мужчин и 86 женщин, в возрасте 18—68 лет) с терапии оригинальной брендовой формой топирамата (топамакс, Janssen Silag) на его ДА. Группу сравнения составили 52 больных (31 женщина и 21 мужчина, в возрасте от 20 до 58 лет), стабильно получающих терапию топамаксом не менее 1 года.

Результаты

Анализ причин срыва медикаментозной ремиссии эпилепсии продемонстрировал доминирующую роль быстрого, одномоментного переключения терапии с эффективного ПЭП на ДА. Удельный вес этого фактора среди прочих причин срыва ремиссии составил 60,4% (табл. 1).

Наиболее часто заменяемыми ПЭП были депакин хроно (Sanofi Aventis, Франция), конвулекс пролонгированного действия (Lannacher, Австрия), финлепсин ретард (Pliva, Хорватия) и топамакс (Janssen-Cilag, Бельгия-Швейцария). Почти половина всех случаев ятрогенного срыва ремиссии были связаны с быстрым переключением с оригинального бренда топамакса на его ДА — тореал (Lekko ZAO, Россия) (n=52) или топсавер (Pliva, Хорватия) (n=10). Это объясняется прежде всего стремлением снизить стоимость дорогостоящего лечения и доминированием перечисленных ДА в общем объеме топирамата, предназначенного для дополнительного лекарственного обеспечения (ДЛО) больных эпилепсией с начала текущего года.

Здесь следует отметить, что бóльшая часть пациентов, принимающих топамакс, относились к категории больных с особой уязвимостью, обусловленной целым рядом особенностей течения и лечения заболевания, среди которых можно назвать: длительное неэффективное предшествующее лечение другими ПЭП (68% больных); тяжелое течение эпилепсии, предшествующее наступлению ремиссии (25,5%); анамнез множественных смен терапии в процессе подбора эффективного ПЭП (81%); лечение в режиме политерапии (74%); соматическая отягощенность эпилепсии (17,7%). С учетом объективной экономической ситуации именно эти факторы в свое время предопределили выбор топамакса в качестве оптимального ПЭП, что является общепринятой практикой для России. Для многих пациентов топамакс стал единственно приемлемым для лечения препаратом из-за потенциальной опасности применения других ПЭП (35,4% больных) или единственно эффективным средством контроля над приступами по причине множественной лекарственной резистентности (58,2%).

Для анализа последствий переключения с оригинального препарата топамакса на один из ДА все больные, у которых произошло такое переключение, были разделены на группы. Группу А (n=82) составили пациенты с устойчивой медикаментозной ремиссией, продолжающейся не менее года. В группу В (n=78) были включены больные, не достигшие ремиссии, однако имевшие удовлетворительный контроль над приступами и получавшие очевидную пользу от применяемого лечения. В качестве группы контроля была выделена группа С (n=52), в которой пациентам, принимающим топамакс, переключение на ДА не производилось. Результаты сравнительного анализа представлены в табл. 2.

Результаты анализа продемонстрировали существенное негативное воздействие быстрой смены терапии на течение эпилепсии, проявившееся в срыве медикаментозной ремиссии у $^2/_3$ больных и клинически значимом учащениии приступов, превышающем исходную частоту на 50% и более (у 66,6%). У 6 пациентов переключение на ДА стало причиной развития тяжелой декомпенсации в форме эпилептического статуса. Половине всех переключенных больных (51,9%) потребовалась скорая неотложная помощь и/или госпитализация.

Для устранения последствий переключения с топамакса на его ДА был предпринят возврат к терапии оригинальным топамаксом у 86,2% больных, при этом произошло увеличение исходных доз препарата в среднем в 1,4 раза у 58% больных и увеличение количества ПЭП (добавление депакина или конвулекса, финлепсина, кеппры) для постоянного приема у 60%. После всех предпринятых усилий исходного уровня контроля над приступами удалось достичь лишь у трети (32,9%) отслеженных пациентов. Таким образом, переключение на ДА оказалось не только бессмысленным и потенциально опасным, но и в конечном итоге привело к удорожанию медикаментозной терапии для большинства пациентов. Мы уверены, если обсуждать наступившие социальные и иные непрямые

Таблица 1. **Причины срыва медикаментозной ремиссии у взрослых больных эпилепсией**

Основная причина срыва терапии	Число больных	
	n	%
Нарушение комплаентности	17	7,7
пропуск приема препарата	13	5,9
депривация сна, алкоголь, стресс	4	1,8
Сопутствующие заболевания и их лечение	24	10,9
Ятрогенные причины	179	81,4
снижение дозировок ПЭП	46	20,9
переключение на ДА	133	60,4
вальпроатов (депакина или конвулекса)	42	19,0
финлепсина	29	13,2
топамакса	62	28,2
Всего	220	100

Таблица 2. **Результаты сравнительного анализа групп больных, переключенных на дженериковый аналог топирамата, и продолжающих терапию оригинальным препаратом**

Параметр	Группа больных		
	A	B	C
Число больных	82	78	52
Возраст, годы	18—68	21—62	18—59
Изменение состояния за анализируемый период			
без изменений	20 (24,4%)*	26 (33,3%)*	49 (84,5%)
появление/учащение приступов	62 (75,6%)*	52 (66,6%)*	9 (15,5%)
эпилептический статус	2 (2,4%)	4 (5,1%)	—
утяжеление, потребовавшее госпитализации или неотложной (скорой) помощи	48 (58,5%)*	35 (44,8%)*	3 (5,1%)
Изменения терапии за анализируемый период			
без изменений	20 (24,4%)*	28 (35,8%)*	47 (81%)
увеличение доз ПЭП	42 (50,0%)*	51 (65,4%)*	11 (19%)
увеличение количества применяемых ПЭП	59 (71,9%)*	37 (45,0%)*	4 (6,9%)
обратное переключение на топамакс	69 (84,1%)	69 (88,5%)	—
отмена топамакса	—	12 (15,4%)	6 (10,3%)
Эффект медикаментозной коррекции ухудшений, связанных с переключением на ДА#			
хуже исходного (до переключения)	26 (61,9%)	27 (73%)	
восстановление исходного состояния	16 (38%)	10 (27%)	

Примечание. # — результат для всех членов групп к моменту анализа неизвестен (больные в процессе коррекции терапии); * — $p<0,001$ — достоверные различия с группой С.

последствия переключения, результаты будут не менее драматичными.

Обсуждение

Широкое распространение ДА, наблюдаемое в последние годы во всем мире, продиктовано прежде всего необходимостью контроля и сдерживанием роста расходов на здравоохранение. Политика поощрения использования ДА, стоимость которых не включает расходов, связанных с разработкой и внедрением оригинальной торговой марки, повсеместно признается простым и эффективным способом ограничения расходов [17]. Интересы производителей лекарственных средств сконцентрированы на широко используемых, популярных, коммерчески привлекательных препаратах, к которым относится и топамакс.

Согласно определению ВОЗ, ДА должен иметь такой же состав действующих веществ, лекарственную форму и эффективность, как и оригинальный препарат, и размещаться на рынке после окончания срока действия его патентной защиты. Для фармацевтически эквивалентных лекарств применима сокращенная процедура регистрации с предоставлением доказательства биоэквивалентности дженерика и оригинального препарата [3]. При этом представление данных о клинической безопасности и эффективности, как это требуется для регистрации новых препаратов, необязательно [1, 9, 19].

ВОЗ определяет, что для ДА и оригинального препарата должны быть характерны следующие типы эквивалентности: фармацевтическая — идентичность состава и лекарственной формы; биоэквивалентность — идентичность фармакокинетических параметров; терапевтическая эквивалентность — идентичность эффективности и безопасности сравниваемых лекарственных средств. Однако такова ли реальность?

Фармацевтическая эквивалентность. По определению главных регулирующих организаций — Европейского агентства лекарственных средств (ЕАЛС) и Управления по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) — эквивалентные ДА имеют такой же состав активных ингредиентов, как и оригинальное лекарственное средство. Однако они могут отличаться от оригинального препарата по форме, размеру, цвету, механизму высвобождения, вспомогательным веществам (красители, отдушки, консерванты, связующие вещества, наполнители и т.д.), по способу производства, сроку годности, виду упаковки и, с некоторыми ограничениями, маркировке. ДА должен иметь такое же соотношение действующих и вспомогательных компонентов, как и оригинальный препарат, однако допускается различный состав наполнителей, которые, как предполагается, должны быть инертными [16]. Тем не менее вспомогательные компоненты, являясь инертными в отношении прямых клинических эффектов, могут влиять на конечную эффективность опосредованно: изменяя процессы диссоциации активных веществ в желудочно-кишечном тракте и, как следствие, модулируя всасывание субстанций препарата и показатели общей фармакокинетики. Замедленная абсорбция приводит к снижению эффективности ПЭП. Более быстрая абсорбция, как правило, ассоциируется с увеличением потенциала побочных эффектов, как это было продемонстрировано в двух сравнительных исследованиях оригинального препарата карбамазепина и его ДА [20, 23]. Отличия между оригинальным препаратом и дженериком могут быть связаны с разными сроками хранения, которые зависят от особенностей процесса производства (уровня компрессионного давления, использования вращающихся или иных машин и др.) [16], а также с различиями в химической устойчивости инертных компонентов. Именно по причине низкой химической устойчивости инертных компо-

нентов в свое время в США был снят с производства один из ДА фенитоина [24].

Значимыми причинами неполной фармацевтической эквивалентности оригинального препарата и ДА могут стать: различия в составе и структуре субстанций для производства препарата (примеси, иная кристаллическая форма, изомерия — схожесть по элементному составу и молекулярной массе, но различия физических и химических свойств); различия в составе вспомогательных веществ, использованных для производства; различия в технологии производства. Не исключено, что в процессе длительной непрерывной терапии эпилепсии под действием вспомогательных веществ и примесей и/или в результате накопления активных метаболитов изменяется фармакокинетика препарата [19].

Биоэквивалентность (БЭ). По сведениям FDA, в США около 20% дженериков не являются биоэквивалентами зарегистрированных торговых брендов, а следовательно, эти препараты не могут считаться взаимозаменяемыми [18]. Фармакокинетические эффекты лекарственных препаратов оцениваются и статистически анализируются по таким параметрам, как площадь под кривой концентрации в плазме крови в зависимости от времени (AUC) и максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}). Эти показатели позволяют наиболее точно определить степень и скорость всасывания препарата (биодоступность) и его экспозицию, конечный период полураспада, константу скорости элиминации, скорость экскреции с мочой. О БЭ можно говорить в том случае, если 90% доверительный интервал AUC и C_{max} для соотношения дженерик/оригинальный препарат находится в границах значений от 0,80 до 1,25 [13]. Таким образом, возникает асимметрия, получившая название «правило —20%/+ 25%». [5]. Однако для лекарственных препаратов, которые имеют узкий терапевтический индекс (англ: «narrow therapeutic index» — NTI), то есть небольшое различие между минимальной эффективной и минимальной токсической концентрацией [13] пределы этих величин сокращаются [6]. В результате даже относительно небольшие колебания концентрации таких веществ могут спровоцировать заметное изменение фармакодинамики, и, как следствие, изменение их эффективности или частоты побочных эффектов [18]. К средствам, имеющим NTI, относятся широко применяемые ПЭП с печеночным метаболизмом: фенитоин, карбамазепин, вальпроаты. До 30% топирамата также вовлечено в ферментный метаболизм, и, хотя печеночные изоферменты группы CYP в его метаболизме не идентифицированы, установлено, что плазменная концентрация топирамата снижается на 20—30% при совместном применении с метаболизируемыми CYP-изоферментами ПЭП: фенитоином (CYP2C9, CYP2C19), карбамазепином (CYP3A4, CYP2C9, CYP1A2) и фенобарбиталом (CYP2C9) [14]. Это дает основание предполагать, что применение топирамата не чуждо проблем, связанных с NTI.

Достаточно сложно представить, что размах биодоступности, соответствующий «правилу —20% / +25%», не влияет на эффективность и переносимость ДА. В случаях, когда осуществляется замена оригинального препарата с высокой биодоступностью на ДА с низкой биодоступностью, плазменная концентрация активного вещества может снижаться до 45%, что и составляет основу уменьшения контроля над припадками. В противоположной ситуации, когда происходит увеличение биодоступности, с высокой вероятностью повышается риск побочных эффектов. Следует отметить, что для оригинальных препаратов с зарегистрированным торговым названием стандарты гораздо строже и составляют не более 5% [7]. Таким образом, пригодность дженериковых замен для ПЭП с NTI вызывает обоснованные сомнения и весьма спорна [5, 7], а как показывает клиническая практика — во многих случаях недопустима.

Нельзя не остановиться и еще на одном моменте. В разных странах используются различные методы оценки БЭ [21, 22]. Обычно БЭ изучают в рандомизированных перекрестных двухэтапных исследованиях в группах из 18—24 клинически здоровых и относительно молодых добровольцев с нормальной массой тела, что соответствует рекомендациям ВОЗ [28]. Дизайн исследования БЭ построен таким образом, чтобы минимизировать вариабельность между субъектами и предполагает прием однократной дозы ДА или оригинального препарата [18] с соблюдением стандартных условий, учитывающих характер питания, количество потребляемой жидкости, уровень физической нагрузки и времени приема препарата. Даже одновременный прием пищи и пероральных лекарственных препаратов может повлиять на БЭ. Таким образом, выводы о БЭ тех или иных лекарств базируются в основном на результатах относительно небольших испытаний с приемом фиксированных доз препаратов, к которым привлекаются здоровые добровольцы. В ходе таких исследований не достигается равновесная плазменная концентрация лекарственных средств. Между тем для получения клинического эффекта при лечении эпилепсии необходимо не просто достичь равновесной концентрации ПЭП, но и поддерживать ее на постоянном уровне [18], который может в несколько раз превышать концентрацию после приема однократной дозы.

Кроме того, характеристики однородной группы здоровых добровольцев и выборки больных могут существенно различаться по множеству параметров: возрасту, полу, физиологическим особенностям (пубертат, беременность, сопутствующие заболевания, форма и тяжесть течения эпилепсии и др.). Для старших возрастных групп, в частности, весьма актуальна проблема коморбидности и сопутствующей терапии эпилепсии, оказывающих значимое влияние на течение и особенности лечения заболевания.

Таким образом, очевидно, что БЭ двух ПЭП, в существующем понимании проблемы, не отражает реальной ситуации, наблюдаемой в клинической практике. В этой связи нельзя экстраполировать данные о БЭ на всех больных эпилепсией.

Терапевтическая эквивалентность подразумевает идентичность эффективности и безопасности сравниваемых лекарственных средств. Хорошо известно, что с точки зрения исходов лечения далеко не все препараты одного и того же терапевтического класса являются взаимозаменяемыми [11, 15], и это может быть обусловлено целым рядом факторов. Дженерические и оригинальные продукты в данном случае не исключение. Исходя из данных проведенного нами исследования, очевидно, что топамакс и сравниваемые ДА не являются терапевтически эквивалентными ПЭП. Об этом же свидетельствуют данные других исследований.

Об ухудшении контроля над приступами в связи со снижением плазменной концентрации фенитоина в среднем на 30% после переключения на ДА сообщили

R. Burkhardt и соавт. [8]. В исследовании M. Berg и соавт. [4] проанализировано 50 случаев потери контроля над приступами после переключения с оригинального препарата на ДА. Из 26 пациентов, у которых имелись сведения о плазменной концентрации препарата до переключения, у 21 (80,7%) после переключения отмечено снижение ее исходных величин. В исследовании M. Duh и соавт. [12], в котором представлено наблюдение над 948 пациентами в среднем в течение 665 дней, продемонстрированы серьезные угрозы здоровью, возникавшие в связи с заменой оригинальной формы топирамата на его ДА. У больных, переключившихся на ДА, в 4 раза повысился риск травмы головы и более чем в 5 раз — риск перелома костей. Больные, использовавшие различные ДА топирамата, по сравнению с теми, кто применял один ДА, имели значимое увеличение частоты и длительности госпитализаций, а также использовали большее количество лекарственных средств. В представленных работах, безусловно, имеются определенные недостатки, способные повлиять на конечный результат рассуждений. В частности, T. Scott и соавт. [25], анализируя данные M. Berg и M. Duh, указывают на погрешности дизайна: отсутствие данных о числе пациентов, переключенных на ДА без потери контроля над приступами, отсутствие анализа других возможных причин такого ухудшения. Однако результаты наших исследований, включающих эти «недостающие звенья», не выглядят более оптимистично.

Мнения врачей разных стран относительно обсуждаемой проблемы, как представляется, существенно не отличаются. Из 301 невролога США, принявших участие в анкетировании, большинство наблюдали увеличение частоты приступов (67,8%) и неблагоприятных событий (56,0%) после переключения с оригинального препарата на ДА. Это привело к увеличению количества консультаций, случаев оказания скорой помощи, госпитализаций, в результате чего дополнительные расходы только на госпитализации составили 675 004 доллара [27]. Дополнительные расходы в значительной степени компенсировались экономией от использования более дешевых ДА. Однако потери, которые несут пациенты и общество в целом, практически никогда не были предметом глубокого изучения.

Таким образом, БЭ, как указывают европейские и американские эксперты, подразумевает, но не гарантирует наличие терапевтической эквивалентности, в то время как главным критерием взаимозаменяемости ПЭП является именно терапевтическая эквивалентность. В исследованиях по изучению БЭ анализируются усредненные значения для дженерика и оригинального препарата, отражающие среднюю эквивалентность по показателю биодоступности [5], что недостаточно для вывода о взаимозаменяемости препаратов [21]. Применение ДА теоретически приводит к значительной экономии расходов на лечение, но одновременно поднимает целый ряд медицинских проблем, которые с особой драматичностью проявляются у больных эпилепсией [10]. Многие ПЭП имеют сложную фармакокинетику, дозозависимые побочные эффекты и, как следствие, узость терапевтического окна и необходимость тщательного титрования дозы [17]. При переключении больных с хорошо контролируемой эпилепсией с оригинального препарата на ДА это так же актуально, как и при переключении на любой другой ПЭП. Отсутствие данных клинических испытаний, свидетельствующих об эффективности и безопасности ДА в отдаленном периоде, ставит под сомнение значимость современных критериев пригодности ДА в целом [15], поскольку пациент всякий раз подвергается риску при переключении с оригинального препарата на дженерик. Мы поддерживаем позицию, согласно которой перед регистрацией на фармацевтическом рынке ДА необходимо проведение их доклинических испытаний [26] и более тщательное изучение особенностей применения.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Мешковский А.П.* Место дженериков в лекарственном обеспечении. Фарматека 2003; 3: 103—104.
2. *Харчук С.М., Гехт А.Б., Белоусова Е.Д. и др.* Рациональная фармакотерапия эпилепсии: традиционные и новые подходы к преодолению старых проблем. Ремедиум 2007; 11: 1: 16—17.
3. *Basak A.K., Raw A.S., Al Hakim A.H. et al.* Pharmaceutical impurities: regulatory perspective for Abbreviated New Drug Applications. Adv Drug Deliv Rev 2007; 59: 64—72.
4. *Berg M.J., Gross R.A., Tomaszewski K.J. et al.* Generic substitution in the treatment of epilepsy: case evidence of breakthrough seizures. Neurology 2008; 71: 525—30.
5. *Besag F.M.* Is generic prescribing acceptable in epilepsy? Drug Saf 2000; 23: 173—182.
6. *Birkett D.J.* Generics — equal or not? Austr Prescr 2003; 26: 85—87.
7. *Borgherini G.* The bioequivalence and therapeutic efficacy of generic versus brand-name psychoactive drugs. Clin Ther 2003; 25: 1578—1592.
8. *Burkhardt R.T., Leppik I.E., Blesi K. et al.* Lower phenytoin serum levels in persons switched from brand to generic phenytoin. Neurology 2004; 63: 1494—1496.
9. *Chen M.L., Shah V., Patnaik R. et al.* Bioavailability and bioequivalence: an FDA regulatory overview. Pharm Res 2001; 18: 1645—1650.
10. *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—176.
11. *Donnelly R., Meredith P.A., Miller S.H. et al.* Pharmacodynamic modeling of the antihypertensive response to amlodipine. Clin Pharmacol Ther 1993; 54: 303—310.
12. *Duh M.S., Paradis P.E., Latremouille-Viau D. et al.* The risks and costs of multiple-generic substitution of topiramate. Neurology 2009; 72: 2122—2129.
13. European Medicines Agency (EMEA), Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP), Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence, CPMP/EWP/QWP/1401/98, July 2001.
14. *French J.A., Gidal B.E.* Antiepileptic drug interactions. Epilepsia 2000; 41; supl 8: 30—36.
15. *Furberg B.D., Furberg C.D.* Are all drugs of a class interchangeable? In: Evaluating Clinical Research: All that Glitters is not Gold. New York: Springer 2007; 115—119.
16. *Genazzani A.A., Pattarino F.* Difficulties in the production of identical drug products from a pharmaceutical technology viewpoint. Drugs R D. 2008; 9: 65—72.
17. *Kramer G., Biraben A., Carreno M. et al.* Current approaches to the use of generic antiepileptic drugs. Epilepsy & Behavior 2007; 11: 46—52.
18. *Meredith P.* Bioequivalence and other unresolved issues in generic drug substitution. Clin Ther 2003; 25: 2575—2590.
19. *Meyer G.F.* History and regulatory issues of generic drugs. Transplantation Proceedings 1999; 31: Suppl. 3A: 10—12.

20. *Meyer M.C., Straughn A.B., Mhatre R.M. et al.* The relative bioavailability and in vivo-in vitro correlations for four marketed carbamazepine tablets. Pharm Res 1998; 15: 1787—1791.

21. *Nakai K., Fujita M., Ogata H.* New bioequivalence studies: individual bioequivalence and population bioequivalence. Yakugaku Zasshi 2000; 120: 1201—1208.

22. *Nakai K., Fujita M., Ogata H.* International harmonization of bioequivalence studies and issues shared in common. Yakugaku Zasshi 2000; 120: 1193—1200.

23. *Olling M., Mensinga T.T., Barends D.M. et al.* Bioavailability of carbamazepine from four different products and the occurrence of side effects. Biopharm Drug Dispos 1999; 20: 19—28.

24. *Rosenbaum D.H., Rowan A.J., Tuchman L., French J.A.* Comparative bioavailability of a generic phenytoin and Dilantin. Epilepsia 1994; 35: 656—660.

25. *Scott T., Devine E.W., Barron J., Behm A.* Original article Acute epilepsy Exacerbations in patients switched between A-rated anti-epileptic drugs Current. Medical Research & Opinion 2010; 26: 2: 455—463.

26. *Wiecek A., Mikhail A.* European regulatory guidelines for biosimilars. Nephrol Dial Transplant 2006; 21: Suppl 5: 17—20.

27. *Wilner A.N.* Therapeutic equivalency of generic antiepileptic drugs: results of a survey. Epilepsy Behav 2004; 5: 995—998.

28. World Health Organization. Available at: http://www.who.int/ trade/glossary/story034/en/index.html.