

M. E. García¹
I. García Morales^{1,2}
A. Gil-Nagel²

¿Cuáles son las consecuencias de la sustitución por fármacos antiepilépticos genéricos?

Revisión de la literatura

¹ Hospital Clínico San Carlos
Madrid
² Hospital Ruber Internacional
Madrid

INTRODUCCIÓN

La epilepsia es una de las patologías neurológicas más frecuentes, con una prevalencia entre el 0,5-1%¹. Cuando un paciente es diagnosticado de epilepsia normalmente inicia un tratamiento con un fármaco antiepiléptico (FAE). El fármaco elegido y la dosis necesaria depende del tipo de crisis, síndrome epiléptico, la gravedad de la enfermedad y otros factores individuales como la edad y el sexo del enfermo o la existencia de comorbilidad asociada. El tratamiento con FAE requiere un ajuste terapéutico preciso, mediante el cual se busca la dosis más adecuada en función del fármaco elegido, con el objetivo de conseguir un estado libre de crisis sin efectos adversos. El ajuste de la dosis no siempre es fácil debido a que el margen terapéutico de muchos FAE es estrecho, es decir, existe poca diferencia entre la dosis necesarias para el control de la crisis y la que puede producir efectos adversos².

Las consecuencias negativas de las crisis epilépticas se extienden más allá del daño que pueden causar sobre el sistema nervioso central. Los ataques tienen riesgo de causar accidentes y la ausencia de control se ha relacionado con un incremento en la mortalidad. Los pacientes con epilepsia no controlada tienen dificultades en su integración social y laboral, sufren una importante pérdida de autonomía, pierden el permiso de conducir y el temor ante la posibilidad de sufrir un ataque con frecuencia genera ansiedad, depresión y pérdida de autoestima. Por estos motivos la ausencia o la pérdida del control de las crisis epilépticas tiene un efecto

perjudicial comparativamente mayor al de otras patologías³. Por todo ello cualquier medida económica que incremente el riesgo de empeorar el control de la epilepsia, aunque sea en un bajo porcentaje de enfermos, debe ser cuidadosamente valorada desde los aspectos médico, personal y social del paciente. En esta revisión se analiza el impacto que puede suponer el cambio de FAE originales por genéricos o de genéricos entre sí y la evidencia existente que pueda justificar efectuar estos cambios.

GENÉRICOS

La controversia generada por la aparición de los genéricos y la tendencia de algunos profesionales a sustituir productos originales o de marca por estos principios farmacológicos es un tema de máximo interés, no sólo para los profesionales de la salud (médicos, farmacéuticos), sino también para los propios pacientes y familiares. Los genéricos empiezan a comercializarse cuando el período de patente de un producto finaliza. La patente protege legal y económicamente a la empresa propietaria del fármaco, permitiéndole durante un tiempo la comercialización exclusiva del producto. Cuando finaliza este período de tiempo se permite a otras compañías la fabricación y comercialización del mismo producto activo, siempre que puedan demostrar que es bioequivalente al original. Se considera que los genéricos son fármacos que han demostrado una «similitud esencial» con el fármaco original, lo cual hace referencia a la necesidad de que exista una bioequivalencia entre ambos. Para demostrar esta equivalencia se llevan a cabo estudios de dosis única, generalmente en voluntarios sanos de 18 a 55 años, con un diseño cruzado 2x2, separados por un período de lavado. La ventaja que aporta este tipo de estudio es que permite un tamaño de muestra reducido, ya que cada sujeto es su propio control y de esta manera se elimina la variabilidad interindividual^{4,5}. Los principales parámetros cinéticos que

Correspondencia:
Antonio Gil Nagel
Programa de Epilepsia
Servicio de Neurología
Hospital Ruber Internacional
Madrid
Correo electrónico: agnagel@ya.com

se analizan son el área bajo la curva (AUC) de tiempo, la concentración plasmática, la concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) y el tiempo en alcanzar la concentración máxima ($T_{m\acute{a}x}$). Los resultados del estudio se comparan con los del producto de marca y se analiza si existen diferencias estadísticamente significativas entre los parámetros analizados. Las actuales guías de la Food and Drug Administration (FDA) y la European Agency for the Evaluation of Medical Products (EMA) proponen que para que dos productos sean bioequivalentes se requiere que el intervalo de confianza del 90% para la diferencia o razón entre las medias del AUC y la $C_{m\acute{a}x}$ de las dos formulaciones debe estar incluido entre el 80 y 120% del valor de referencia. Es decir, se permite que exista una diferencia en la biodisponibilidad (fracción inalterada del fármaco que llega a la circulación sistémica) de +20% respecto al original. Si estos datos son sometidos a una transformación logarítmica, tal y como exigen muchas agencias reguladoras, los límites se establecerán en 80-125%⁵. Este rango en la biodisponibilidad, considerado aceptable para algunas patologías, puede resultar excesivamente amplio en el caso de la epilepsia, en la que mínimas variaciones en la concentración plasmática de un fármaco pueden causar una descompensación de la enfermedad por la aparición de crisis o efectos adversos⁶. Esto ocurre sobre todo con aquellos FAE que tienen una ventana terapéutica estrecha, baja solubilidad y farmacocinética no lineal como, por ejemplo, fenitoína y carbamazepina.

BENEFICIOS Y RIESGOS DEL USO DE GENÉRICOS. CONSECUENCIAS DE LA SUSTITUCIÓN

Carecemos de estudios controlados que permitan obtener conclusiones sobre la relación beneficio/riesgo y coste/beneficio de la sustitución de FAE de marca por genéricos o de genéricos entre sí⁷. Contamos únicamente con descripciones de casos clínicos o pequeñas series en las que se describen situaciones de empeoramiento en la frecuencia de crisis, pérdida de control o aparición de efectos secundarios con la sustitución por genéricos. Por tanto, analizar las posibles ventajas y riesgos de la sustitución de genéricos se puede hacer únicamente en términos teóricos, apoyándose en los citados estudios que evidentemente aportan un nivel de evidencia insuficiente y en los elementos farmacológicos y clínicos que habitualmente se consideran al valorar la eficacia y seguridad de los FAE. La ventaja de los compuestos genéricos es su coste económico inferior y, por tanto, el ahorro que generan en el gasto farmacéutico. En gran parte el precio inferior de los fármacos genéricos se consigue porque para su comercialización no se exigen estudios extensos ni ensayos clínicos que valoren su eficacia, la población de enfermos en quienes esta-

ría indicado, la dosis óptima y la relación riesgo-beneficio. Demostrar que existe bioequivalencia entre el producto de marca y el genérico mediante los estudios antes referidos es la única comprobación necesaria para su autorización. Con esto se ahorran los costes de investigación y desarrollo y el producto puede comercializarse a un menor precio¹². Debido a que el gasto farmacéutico experimenta un elevado incremento, cuantificado en un 5-12% anual en España⁸, y los recursos económicos son limitados es lógico que las autoridades sanitarias busquen vías alternativas que permitan ahorrar en el coste sanitario. Para alcanzar este objetivo la sustitución de fármacos originales por genéricos parece, en principio, una medida efectiva y simple. Sin embargo, requiere un cuidadoso balance, ya que el ahorro en el apartado farmacéutico generado por el menor coste de los genéricos podría verse superado por otros gastos sanitarios si en algunos casos llevase a la descompensación de la enfermedad, es decir, la aparición de crisis o efectos adversos. Deben, por tanto, considerarse los posibles costes directos e indirectos que llevaría consigo la pérdida de control, el empeoramiento de las crisis y los efectos adversos, pues la aparición de estas complicaciones lleva consigo un incremento del consumo de recursos derivados de pruebas analíticas, monitorización de niveles plasmáticos del FAE, realización de pruebas de imagen cerebral y estudios neurofisiológicos, atención en urgencias, ingresos y aumento del número de consultas. Entre los gastos indirectos deben valorarse el absentismo laboral del paciente o sus cuidadores⁹⁻¹¹.

Otra de las ventajas relacionadas con el bajo coste de los fármacos genéricos, y que se utiliza para proponer su uso, es que permitiría el acceso a la medicación a determinados sectores sociales con bajo poder adquisitivo. Este aspecto no se considera especialmente relevante en España, donde el sistema sanitario garantiza el acceso a cualquier medicamento de toda la población, mientras que en otros lugares del mundo donde el acceso a los FAE es desigual estaría relacionado principalmente con los nuevos FAE, que tienen un precio más elevado, y no tanto con los FAE clásicos, significativamente más baratos. El hecho de que una vez finalizada la patente puedan fabricarse genéricos de los nuevos FAE va a permitir que los pacientes con escasos recursos económicos que viven en países en los que el estado no asuma el gasto farmacéutico tengan una mayor posibilidad de acceder a estos FAE⁶.

Sin embargo, se han descrito inconvenientes relacionados con el uso de FAE genéricos, la mayoría de los cuales derivan de las diferencias en los niveles plasmáticos de estos fármacos que, aunque han demostrado su bioequivalencia conforme a lo indicado en la normativa, puede que no sean intercambia-

bles con absoluta seguridad. Para valorar esto es necesario explicar el concepto de equivalencia terapéutica, que se refiere al efecto final de la medicación sobre el control de la enfermedad. La equivalencia terapéutica valora no sólo el efecto de pequeñas modificaciones en la bioequivalencia farmacocinética sobre el control de la enfermedad, sino también cómo éstas pueden influir en las interacciones con otros fármacos, sus modificaciones en función de la edad, las diferencias farmacodinámicas (p. ej., en relación con enantiómeros S y L de algunos medicamentos) y aspectos aún más difíciles de cuantificar como puede ser el efecto que la incertidumbre, ansiedad o desconfianza ante el cambio de presentación del medicamento pueden ejercer en el control de la enfermedad. El punto clave en el que se apoyan los fármacos genéricos es que si dos especialidades farmacéuticas del mismo principio activo presentan una farmacocinética equivalente se asume que también lo tendrán en la farmacodinamia y, por tanto, en la eficacia terapéutica. Esto hace que se consideren como fármacos intercambiables en la práctica clínica habitual. Sin embargo, es importante aclarar que esto no siempre es así y que cuando en los estudios se habla de bioequivalencia se hace referencia a la biodisponibilidad de ambos fármacos y no al efecto clínico^{3,13,14}. Los estudios de bioequivalencia están diseñados para llevarse a cabo en un número reducido de adultos sanos (se aconseja de 18 a 24) y generalmente a dosis únicas que con frecuencia no permiten valorar el resultado al alcanzar el equilibrio estable. Pero en la práctica clínica habitual con mucha frecuencia la situación del paciente es diferente, puede tratarse de enfermos en edades extremas (niños, ancianos), con otras patologías concomitantes y plurimedicados. De este modo la interacción que puedan provocar otras enfermedades concurrentes o fármacos, así como los parámetros de eficacia, habitualmente no son valorados en los estudios de bioequivalencia. Otro dato a tener en cuenta es que el rango aceptado por la FDA (+20% de diferencia en la biodisponibilidad entre originales y genéricos) puede resultar demasiado amplio en el caso de los FAE¹⁵. Aunque no existe ninguna evidencia clara de que al acotar estos márgenes no vayan a existir descompensaciones de la enfermedad, sí parece lógico pensar que si disminuimos este rango también lo hará el riesgo de aparición de crisis o efectos adversos. En base a ello la Epilepsy Foundation of America recomendó utilizar unos rangos menores para los fármacos antiepilépticos¹⁶. En segundo lugar es importante tener en cuenta que con la sustitución de fármacos pueden producirse modificaciones en la velocidad de absorción y dilución. En un fármaco genérico el principio activo, la dosis y la vía de administración debe ser idéntica al fármaco original. Sin embargo, la legislación no exige que el tamaño de las partículas o proceso de manufacturación sea el mismo e incluso pueden existir diferencias en

el tipo de excipientes y colorantes utilizados, incluso cuando el fabricante del genérico es el mismo que el del original. Estas diferencias en el proceso de fabricación pueden modificar la dilución del fármaco en el aparato digestivo y su velocidad de absorción. Se han descrito casos en la literatura en los cuales se relacionaba de forma directa una mayor velocidad de absorción con efectos secundarios^{3,17,18}. Teniendo en cuenta las consideraciones previas se debe asumir que el cambio de tratamiento puede suponer en un porcentaje desconocido de enfermos una pérdida del control de la enfermedad. Algunos de los FAE utilizados (sobre todo fenitoína y carbamazepina) presentan un rango toxicoterapéutico estrecho. Esto implica que si se hace la sustitución del original por el genérico o entre genéricos entre sí y existen diferencias en la absorción (aunque sean sutiles) los niveles podrían modificarse y sobrepasar los límites toxicoterapéuticos, especialmente en los FAE con rango estrecho.

Por otra parte, si el médico responsable del paciente desconoce que se ha efectuado un cambio del fármaco original por un genérico o dos genéricos entre sí puede cometer errores de interpretación que le lleven a asumir que el medicamento es ineficaz o mal tolerado y con ello proceda a sustituirlo. Esta sustitución del fármaco no sólo pone de nuevo en riesgo el control de la epilepsia, sino que suele llevar a utilizar nuevos FAE más costosos que el utilizado inicialmente, un factor que hoy día tiene un impacto desconocido y podría estar influyendo negativamente en el ahorro perseguido con la introducción de FAE genéricos. Dado que la sustitución del original por el genérico o entre genéricos entre sí con frecuencia es realizada por el farmacéutico o por un médico que no es el habitual del enfermo, es frecuente que el neurólogo responsable del paciente no tenga conocimiento directo del cambio. Por estos motivos la American Academy Neurology recomienda que la sustitución se permita solamente cuando se cuente con consentimiento del médico habitual y del enfermo¹⁹.

Las especialidades farmacéuticas genéricas se presentan con diferente apariencia (forma, tamaño y color) que afortunadamente permiten diferenciarlas entre sí. Sin embargo, esta diferencia en la presentación hace que los pacientes interpreten que se ha hecho algún cambio en su tratamiento habitual y en ocasiones puede generar ansiedad, confusión y desconfianza, cuyo impacto en el control de la enfermedad y en la relación médico-enfermo es difícil de cuantificar. Por último, un punto importante que hace también considerar la utilización de estos fármacos desde el inicio es la duda en cuanto a la perdurabilidad de cada una de las formulaciones genéricas. Esto es fundamental, ya que los tratamientos en epilepsia son prolongados y no sería ade-

cuando tener que volver a cambiar debido a que sea retirado del mercado un genérico determinado. Los contratos de producción de cada genérico que suelen establecer las compañías farmacéuticas son por 2, 5 y 10 años, períodos de tiempo claramente insuficientes para la mayoría de las epilepsias. Cuando el contrato expira, el fabricante puede dejar de producirlo y el paciente tendría que cambiar nuevamente a otra especialidad farmacéutica, bien el original u otro genérico, con la posibilidad de nuevas variaciones en la equivalencia terapéutica.

Por tanto, la ventaja económica de la utilización de fármacos genéricos debe considerarse en relación con el impacto que pueden tener en el control de la epilepsia y en la aparición de efectos adversos, el coste directo e indirecto de la enfermedad en el grupo de pacientes que pudiesen empeorar y el riesgo de generar incertidumbre o desconfianza en el paciente. Además esta valoración no debe hacerse ante una única sustitución, sino ante varias sustituciones a lo largo de la enfermedad.

EVIDENCIAS CLÍNICAS. EXPERIENCIA EN LA SUSTITUCIÓN POR GENÉRICOS

Ciertos estudios ponen de manifiesto que tanto neurólogos como pacientes desconfían de los genéricos y no tienen la percepción de que sean terapéuticamente iguales²⁰. Sin embargo, como ya hemos comentado previamente, no hay hasta el momento ningún trabajo en el que se analicen de forma sistemática las consecuencias de la sustitución de fármacos comerciales por genéricos. Los datos que tenemos provienen de la publicación de casos aislados, series cortas o estudios retrospectivos en los que se comunican complicaciones y resultados económicos de la utilización de algunos de los genéricos. Recientemente, Makus et al. han publicado los datos de una encuesta realizada a farmacéuticos, neurólogos y otros médicos en Canadá en la que preguntaban sobre efectos adversos al cambiar al genérico de lamotrigina en pacientes con epilepsia²¹. De 544 médicos a los que se solicitó información, respondieron 130, 73 (56%) neurólogos, 43 (33%) médicos de atención primaria y 14 (11%) de otras especialidades. Casi la mitad de los que respondieron (47%) afirmaron que no especificaban en sus prescripciones que no se cambiara a genérico. Seis de ellos (5%) aportaron información sobre 9 pacientes a los que fue necesario volver a prescribir un fármaco comercial en vez del genérico debido a aumento en la frecuencia de crisis y efectos adversos. En la mayoría (7/8) las crisis se controlaron nuevamente al volver al fármaco original. De las 71 farmacias que respondieron, aportaron 14 casos en los que fue necesario volver al fármaco original por empeoramiento en la frecuencia de

crisis o por efectos adversos, que en la mayoría mejoraban al volver al fármaco inicial. Estos autores, aunque son conscientes de que la tasa de respuesta de los médicos fue escasa y que son necesarios otros trabajos para obtener una información más adecuada sobre el tema, alertan sobre el posible empeoramiento de las crisis al cambiar a genéricos. También en Canadá Andermann et al. en el año 2007 comunicaron datos obtenidos de un análisis retrospectivo de fichas farmacéuticas en las que analizaban la frecuencia con que era necesario volver al fármaco original tras haber cambiado a genérico para lamotrigina, valproico y clobazam²². Revisaron a 1.354 enfermos (403 en monoterapia) entre los años 2002 y 2006 y encontraron que hasta un 13% de los pacientes que habían sido cambiados a genérico de lamotrigina tuvieron que volver a su medicación original y aproximadamente el 20% en el caso de valproico y clobazam. Desde el punto de vista económico, el supuesto ahorro que supondría el uso de genéricos tampoco ha podido ser demostrado hasta el momento y lo que encontramos en la literatura son estudios que demuestran lo contrario, un aumento en los costes debido a las complicaciones del cambio de tratamiento. En otro estudio, Leloir et al. compararon el gasto por persona y año durante 2 años en períodos en los que se utilizaba lamotrigina genérico y en los que se usaba una comercial²³. Observaron que el coste económico por persona y año era superior durante el tiempo que se usaba el genérico. También los cambios al genérico de carbamazepina pueden ocasionar problemas, como demostraron Argumosa y Herranz en un trabajo publicado en 2005⁸. En este caso realizaron un análisis económico de lo que supondría la sustitución del 9-20% de los tratamientos con carbamazepina de marca por genérico, comprobando que el gasto por persona y año aumenta sustancialmente debido a la descompensación que se produciría en la epilepsia de un grupo de enfermos. Con los datos conocidos hasta ahora es evidente que son necesarios estudios controlados en los que se analice el impacto de la sustitución de fármacos originales por genéricos y de genéricos entre sí y además extender los tiempos de comercialización obligatoria de los FAE genéricos una vez que han sido autorizados.

OPINIONES DE LOS GRUPOS DE EXPERTOS

Aunque los grupos de expertos y las sociedades de neurología y epilepsia en diferentes países, y entre ellos España, favorecen el uso de fármacos genéricos aprobados según la legislación vigente y basados en la bioequivalencia sobre una dosis máxima de forma sistemática, han elaborado una serie de recomendaciones y advertencias sobre el tema que conviene conocer:

- Se debe diferenciar entre la utilización de FAE para el tratamiento de la epilepsia y para otras enfermedades en las que la variación en la bioequivalencia no tiene consecuencias clínicas graves.
- Los FAE genéricos pueden ser una opción válida para el inicio de tratamiento en monoterapia en un paciente recién diagnosticado, como cambio a otra monoterapia alternativa o cuando se introduce como fármaco coadyuvante.
- Los pacientes con epilepsia deben ser tratados siempre con el mismo fármaco, sea genérico o no, por lo que sería fundamental que se aseguren contratos de perdurabilidad en el mercado más duraderos que los actuales para evitar cambios frecuentes.
- No se deben realizar sustituciones en aquellos pacientes que permanezcan libres de crisis con la única excusa de un ahorro monetario, ya que pueden suponer complicaciones clínicas graves. Las sustituciones se refieren tanto al cambio de FAE de marca por genérico como un genérico por otro. La sustitución entre genéricos además podría suponer más riesgos que la sustitución del original, pues se podrían intercambiar productos que estuviesen en ambos límites del rango permitido.
- Sólo el médico que habitualmente sigue al enfermo debe estar autorizado a hacer los cambios a genéricos o entre éstos y el paciente debe estar informado de estos cambios, así como de las consecuencias que pueden generar.
- No debe permitirse que los cambios sean efectuados por farmacéuticos o por un médico que no sea el que sigue al paciente habitualmente.

CONCLUSIONES

Aunque el uso de los genéricos es hoy día una de las herramientas fundamentales para disminuir el coste de la sanidad, no está demostrado que en el caso de la epilepsia este objetivo se cumpla. Por el contrario, las posibles variaciones en la equivalencia terapéutica, así como algunos estudios pequeños y casos publicados, ponen de manifiesto que las consecuencias negativas potenciales pueden incrementar el gasto sanitario. Con independencia del factor económico, el posible impacto psicológico, social y laboral y el riesgo que suponen las crisis epilépticas debe ser valorado cuidadosamente a la hora de realizar la sustitución de un fármaco original por un genérico. En la situación actual es importante que se realicen estudios independientes que

permitan determinar la idoneidad o no de sustituir los FAE originales por genéricos y de éstos entre sí.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sander JW. The epidemiology of epilepsy revisited. *Curr Opin Neurol* 2003;16:165-70.
2. Levy G. What are narrow therapeutic index drugs? *Clin Pharmacol Ther* 1998;63:501-5.
3. Krämer G, Biraben A, Carreno M, Guekht A, de Haan GJ, Jedrzejczak J, et al. Current approaches to the use of generic antiepileptic drugs. *Epilepsy Behavior* 2007;11:46-52.
4. González de Dios J, Ochoa-Sangrador C, Sempere AP. Fármacos genéricos en el tratamiento de la epilepsia. *Rev Neurol* 2005;41:676-83.
5. Zapater P, Horga JF. Bioequivalencia y genéricos. Los estudios de bioequivalencia I. Una aproximación a sus bases teóricas, diseño y realización. *Rev Neurol* 1999;29:1235-46.
6. Heaney DC, Sander JW. Antiepileptic drugs: generic versus branded treatments. *Lancet Neurol* 2007;6:465-8.
7. Perucca E, Albani F, Capovilla G, Dalla Bernardina B, Michelucci R, Zaccara G. Recommendations of the Italian League Against Epilepsy Working Group on Generic Products of Antiepileptic Drugs. *Epilepsia* 2006;47(Suppl. 5):16-20.
8. Argumosa A, Herranz JL. Impacto clínico y económico de los fármacos genéricos en el tratamiento de la epilepsia. *Rev Neurol* 2005;41:45-9.
9. Wilner AN. Therapeutic equivalency of generic antiepileptic drugs: results of a survey. *Epilepsy Behav* 2004;5:995-8.
10. Jobst BC, Holmes GL. Prescribing antiepileptic drugs: should patients be switched on the basis of cost? *CNS Drugs* 2004;18:617-28.
11. Crawford P, Hall WW, Chappell B, Collings J, Steward A. Generic prescribing for epilepsy. Is it safe? *Seizure* 1996;5:1-5.
12. 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.
13. Guberman A, Corman C. Generic substitution for brand name antiepileptic drugs: a survey. *Can J Neurol Sci* 2000;27:37-43.
14. Besag FMC. Is generic prescribing acceptable in epilepsy? *Drug Safety* 2000;23:173-82.
15. Krämer G, Schneble H, Wolf P. Risks of the new «aut idem» regulations for treatment with antiepileptic drugs. *Akt Neurol* 2002;29:115-22.
16. Epilepsy Foundation of America. Commentary. *J Epilepsy* 1990;3:55-9.

17. Richens A. Impact of generic substitution of anticonvulsants on the treatment of epilepsy. *CNS Drugs* 1997;8:124-33.
18. Olling M, Mensinga TT, Barends DM, Groen C, Lake OA, Meulenbelt J. Bioavailability of carbamazepine from four different products and the occurrence of side effects. *Biopharm Drug Dispos* 1999;20:19-28.
19. Liow K, Barkley GL, Pollard JR, Harden CL, Bazil CW. Position statement on the coverage of anticonvulsant drugs for the treatment of epilepsy. *Neurology* 2007;68:1249-50.
20. Berg MJ, Gross R. Physician and patients perceive that generic drug substitution of antiepileptic drugs can cause breakthrough seizures: results from a US survey. *Epilepsia* 2006;47(Suppl. 4):155.
21. Makus KG, McCormick J. Identification of adverse reactions that can occur on substitution of generic for branded lamotrigine in patients with epilepsy. *Clin Ther* 2007;29:334-41.
22. 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;48:464-9.
23. LeLorier J, Duh MS, Paradis PE, Lefebvre P, Weiner J, Manjunath R, et al. Clinical consequences of generic substitution of lamotrigine for patients with epilepsy. *Neurology* 2008;70:2179-86.
24. van Emmerik LF. Bureau urges continuity in antiepileptic treatment. *BMJ* 2005;331:720.