

Utječe li pravni okvir na propisivanje atipičnih antipsihotika i antikonvulziva izvan odobrenih indikacija u Osječko-baranjskoj županiji?

Do regulatory guidelines for recommendation and prescription of medications affect off label treatment with atypical antipsychotics and anticonvulsants in Osijek-Baranja County?

Dražen Gorjanski, Mario Ćurković

Sažetak

Svrha rada. Istražiti poštivanje pravnog uređenja preporučivanja i propisivanja lijekova te učestalost liječenja atipičnim antipsihoticima i antikonvulzivima izvan odobrenih indikacija u Osječko-baranjskoj županiji.

Materijal i metode. Na 27.361 receptata za atipične antipsihotike propisanih za 2.928 pacijenata i 3.265 receptata za antikonvulzive propisanih za 392 pacijenta, uspoređivane su MKB šifre bolesti s popisom bolesti na odobrenju Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode. Recepti na kojima je utvrđen nesklad dijagnoza označeni su oznakom izvan odobrenih indikacija.

Rezultati. Liječenju atipičnim antipsihoticima izvan odobrenih indikacija bilo je izloženo 1.086 (37,1 %) pacijenata, a od toga 1.085 (99,97 %) na pravno nedozvoljen način. Liječenju antikonvulzivima izvan odobrenih indikacija bilo je izloženo 226 (57,7 %) pacijenata, a od toga 226 (100 %) na pravno nedozvoljen način.

Zaključak. Učestalost liječenja atipičnim antipsihoticima i antikonvulzivima izvan odobrenih indikacija u Osječko-baranjskoj županiji slična je zemljama u kojoj je dozvoljeno propisivanje lijekova izvan odobrenih indikacija.

Ključne riječi: propisivanje lijekova, liječenje izvan odobrenih indikacija, antipsihotici, antikonvulzivi

Dražen Gorjanski, dr. med., specijalist obiteljske medicine, Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje, Regionalni ured Osijek

Doc. dr. sc. Mario Ćurković, dr. med., specijalist obiteljske medicine, Medicinski fakultet Osijek

Kontakt adresa: gorjanski@os.t-com.hr

Summary

Purpose: This paper explores the relationship between regulatory guidelines for recommendation and prescription of medications and off label treatment with atypical antipsychotics and anticonvulsants in Osijek-Baranja County.

Methods: 27,361 prescriptions for atypical antipsychotics and 3,265 prescriptions for anticonvulsants were obtained from the Croatian Health Insurance Fund's electronic data base on the usage of atypical antipsychotics and anticonvulsants recommended by Osijek-Baranja County psychiatrists in 2015. For each patient, medical diagnosis was compared with the diagnoses in Agency for Medicinal Products and Medical Devices of Croatia. Prescriptions for which diagnosis did correspond with registered diagnoses were marked as on label, while prescriptions for which diagnosis did not correspond to registered diagnoses were marked off label.

Results: During 2015 in Osijek-Baranja County 1,086 (37.1%) of 2,928 patients treated with atypical antipsychotics were subjected to off label treatment; among which 1,085 (99.97%) patients were treated with disregard for legal regulations. Two hundred and twenty six (57.7%) of 392 patients treated with anticonvulsants were subjected to off label treatment; 226 (100%) of which were treated with disregard for legal regulations. All prescriptions for off label treatments were prescribed with disregard for legal regulations.

Conclusion: The frequency of off label treatment with atypical antipsychotics and anticonvulsants in Osijek-Baranja County is similar to that of countries in which off label prescribing is permitted. Psychiatrists and primary care physicians in Osijek-Baranja County disregard legal guidelines for recommending and prescribing medications when treating patients with atypical antipsychotics and anticonvulsants.

Key words: regulation, guidelines, off label treatment, antipsychotics, anticonvulsants

Uvod

Pojam liječenje izvan odobrenih indikacija - IOI (engl. *off-label drug use*, OLDU, *off-label*, OL) podrazumijeva korištenje lijekova za neodobrene bolesti, neodobrenu dozu ili spolnu skupinu, neodobrenu dozu ili neodobren način primjene (1). Takva je djelatnost osobito raširena u zemljama u kojima liječnici nisu obvezni propisivati lijekove u skladu s bolestima za koje je lijek registriran – primjerice u SAD-u (2,3,4,5). Posljedično tome, procjene govore da je u toj zemlji čak 21 % lijekova propisano IOI, pri čemu prednjače antikonvulzivi (74 %), antipsihotici (60 %) i antibiotici (41 %) (6).

U Hrvatskoj je, za razliku od zemalja s neobvezujućim poštivanjem bolesti za koje je lijek registriran, propisivanje lijekova na recept vrlo jasno određeno zakonima (7,8), pravilnicima (9) i drugim pravnim aktima (10,11,12), a osobito Pravilnikom o načinu propisivanja i izdavanju lijekova na recept (13). Lijekove propisuju samo liječnici u primarnoj zdravstvenoj zaštiti (liječnici obiteljske medicine, pedijatri, ginekolozi i stomatolozi), svaki iz svog područja djelovanja i to samo one lijekove koji su u Osnovnoj listi lijekova i Dopunskoj listi lijekova HZZO-a. Za lijekove „koji se propisuju na prijedlog doktora specijalista, doktor koji je propisao lijek obvezno upisuje u za to predviđenu rubriku na tiskanici recepta šifru doktora specijalista koji je lijek preporučio“ (13).

Bolnički liječnici nemaju mogućnost propisivanja lijekova nego samo preporučivanja njihove uporabe. Liječnici primarne zaštite lijekove propisuju ili po vlastitoj procjeni ili po preporuci bolničkog liječnika, ali to uvijek mora biti u skladu s nacionalnim smjernicama navedenim u Osnovnoj ili Dopunskoj listi lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje (HZZO) (14). Uvrštavanje lijekova na Osnovnu ili Dopunsku listu lijekova HZZO-a regulirano je posebnim pravilnikom (15), pri čemu „Stručno mišljenje sastavljaju liječnici specijalisti odgovarajućih specijalizacija koji mogu kritički ocijeniti značenje određenog

lijeka“ U slučaju da i unatoč stručnom mišljenju pripadajućih specijalista postoje nejasnoće, povjerenstvo za lijekove „može zatražiti dodatno mišljenje stručnog društva Hrvatskog liječničkog zbora, referentnog centra ministarstva nadležnog za zdravlje, Agencije za lijekove i medicinske proizvode, ocjenu nadležnog tijela za procjenu zdravstvenih tehnologija, odnosno nekog drugog stručnog tijela.“ Također „prijedlog za promjenu statusa, odnosno izmjenu ili dopunu indikacije za primjenu ili smjernice propisivanja lijeka koji je već stavljen na osnovnu, odnosno dopunsku listu lijekova Zavoda mogu, uz podnositelja prijedloga, podnijeti i Povjerenstvo za lijekove Zavoda, povjerenstva za lijekove bolničkih zdravstvenih ustanova, stručna društva Hrvatskog liječničkog zbora, odnosno druga stručna tijela i referentni centri ministarstva nadležnog za zdravlje.“ Konačnu „odluku o stavljanju lijeka na osnovnu, odnosno dopunsku listu lijekova Zavoda, uz prethodno pribavljeno mišljenje Hrvatske liječničke komore donosi Upravno vijeće Zavoda.“

Ukratko: smjernice u Osnovnoj ili Dopunskoj listi lijekova HZZO-a redovito su mišljenje stručnih tijela tako da u Hrvatskoj ne postoji razlika između smjernica navedenih u Listi lijekova i smjernica stručnih tijela.

Kada zdravstveno stanje pacijenta to zahtijeva, moguća je primjena lijekova čija uporaba nije u skladu sa smjernicama, kao i lijekova koji nisu ni na Listi lijekova HZZO-a. Takvo se liječenje smatra iznimkom, a odobrava ga, na prijedlog bolničkog liječnika, bolničko Povjerenstvo za lijekove koje i osigurava nabavku odobrenog lijeka (7).

Takav jasan i obvezan način primjene lijekova (liječnici primarne zaštite isključivo u skladu sa smjernicama, a samo bolnički liječnici izvan smjernica - pa dakle i IOI) sadržan je i ponovljen, osim u zakonima i u ugovorima liječnika primarne zaštite, domova zdravlja i bolnica s HZZO-om.

Uzme li se u obzir višekratno ponovljena pravna obveza o načinu propisivanja lijekova kao i

činjenica da računalni programi u primarnoj zaštiti liječnike upozoravaju na svaki lijek koji ima smjernicu, za očekivati je da će propisivanja lijekova IOI na recept biti zanemarivo.

Važno je istaknuti kako je HZZO tek početkom 2016. po prvi put sustavno kontrolirao preporučivanje i propisivanje atipičnih antipsihotika (AAP) i antikonvulziva (AK) i u Osječko-baranjskoj županiji (OBŽ). Tako smo obrađujući podatke iz 2015. stekli uvid u stanje koje postoji kada se zdravstveni sustav oslanja samo na odgovornost liječnika u poštivanju pravnih akata, ali bez nadzora njihovog provođenja ni na razini primarne zaštite ni na razini bolničkih liječnika.

Cilj je rada putem uvida u učestalost IOI liječenja AAP i AK utvrditi u kojoj mjeri bolnički liječnici i liječnici primarne zaštite poštuju pravnu proceduru preporučivanja i propisivanja lijekova. Nadalje, hoće li dobar pravni okvir, sam za sebe – bez dodatnih kontrola – spriječiti pravno nedozvoljenu IOI terapiju?

Materijal

U radu su korišteni podatci HZZO-a o receptima propisanim za AAP: amisulprid, aripiprazol, klozapin, kvetiapin, olanzapin, paliperidon, risperidon, sertindol, sulpirid i ziprasidon, te AK registrirane u Hrvatskoj: fenitoin, fenobarbiton, gabapentin, karbamazepin, klonazepam, lamotrigin, levetiracetam, metilfenobarbiton, natrijvalproat, okskarbazepin, pregabalin i topiramata, koje su preporučili psihijatri u OBŽ tijekom 2015.

Podatci su isporučeni u Excel tablicama, a sadržavali su ime pacijenta, dijagnozu bolesti, šifru dijagnoze prema Međunarodnoj klasifikaciji bolesti i srodnih zdravstvenih problema – 10. revizija (MKB), anatomsko-terapijsko-kemijsku (ATK) šifru lijeka, tvornički naziv lijeka, maloprodajnu cijenu lijeka, broj pakiranja izdanog lijeka, ime liječnika primarne zaštite koji je lijek propisao te ime psihijatra koji je lijek preporučio.

Pri utvrđivanju bolesti i stanja za koje je lijek registriran u Hrvatskoj, korišteni su podaci s internetske stranice HALMED-a (16). Pri uspoređivanju bolesti i stanja za koje je lijek registriran sa šifrom bolesti navedenoj na receptu, korištena je MKB. Za utvrđivanje smjernica koje određuju uvjete za propisivanje lijekova korištene su Osnovna i Dopunska lista lijekova HZZO-a od veljače 2016. (17). Podatci o odobrenim lijekovima putem bolničkih Povjerenstava za lijekove dobiveni su osobnim kontaktom.

Pacijenti su bili stanovnici OBŽ. Županija je smješтана na istoku Hrvatske i prema procjeni broji 298.272 stanovnika (18), prosječne starosti 41,2 godine (19). Lijekove su preporučivala 23 psihijatra: 1 zaposlen u Domu zdravlja Đakovo, 4 u Općoj bolnici u Našicama, a 18 na Klinici za psihijatriju Kliničkog bolničkog centra Osijek.

Metode

Iz elektroničke baze HZZO-a o potrošnji AAP i AK koje su preporučili psihijatri OBŽ tijekom 2015. dobiven je 27.361 recept za AAP i 3.265 recepata za AK. Koristeći program Excel, recepti su razvrstani prema ATK šiframa lijekova čime je dobiveno 10 skupina AAP i 10 skupina AK recepata. Potom je svaka skupina recepata grupirana prema pacijentima kojima su recepti propisani. Za svakog je pacijenta dijagnoza bolesti uspoređena s dijagnozama iz HALMED-ove registracije lijeka. Recepti čija je dijagnoza odgovarala registriranim dijagnozama označeni su „unutar odobrenih indikacija“ (UOI) i njihov je font označeni jednom bojom, a recepti čija dijagnoza nije odgovarala registriranim dijagnozama označeni su kao IOI i njihov je font označen drugom bojom. Razvrstavanjem pacijenata prema boji fonta u svakoj su skupini lijekova dobiveni pacijenti (s pripadajućim receptima) koji su liječeni UOI, odnosno IOI.

Kao kriterij za recept propisan IOI uzete su samo dijagnoze iz MKB-10 skupine F00 – F99 Mentalni

poremećaji i poremećaji ponašanja te skupine G00-G99 Bolesti živčanog sustava. Recepti s drugim dijagnozama nisu označene kao IOI nego su isključeni iz istraživanja (225 recepta propisanih za AAP i 90 recepata propisanih za AK).

Recepti koji nisu imali ime i prezime pacijenta također su isključeni iz istraživanja (50 recepata za AAP i 11 recepata za AK). Pacijenti kojima se tijekom liječenja istim lijekom navodilo više dijagnoza od kojih su neke UOI, a druge IOI nisu uključeni u istraživanje (76 pacijenata i 611 recepta za AAP te 2 pacijenata i 6 recepata za AK).

Nakon učinjene obrade za istraživanje je preostalo 26.475 recepata AAP i 3.158 recepta AK.

Za stjecanje uvida o učestalosti propisivanja IOI, svi recepti označeni kao IOI razvrstani su prema svojoj ATK šifri, a iz ukupnog broja propisanih lijekova te skupine (i UOI i IOI) izračunat je postotak IOI propisivanja.

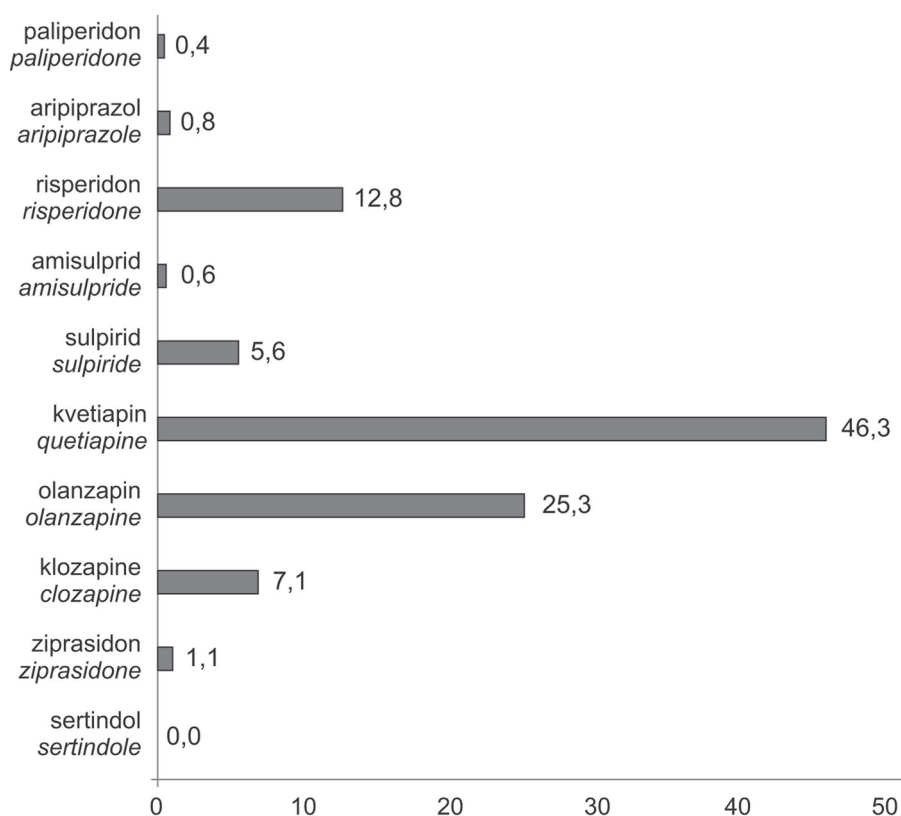
Radi utvrđivanje učestalost pojedinih bolesti zbog koji su IOI recepti propisani, svi su IOI propisani recepti razvrstani prema MKB-10 šiframa, a iz ukupnog broja recepata izračunat je postotak recepata propisanih za svaku skupinu bolesti.

Postotak pacijenata izloženih IOI liječenju izračunat je iz broja ukupno liječenih pacijenata i broja pacijenata koji su primili IOI terapiju.

Rezultati

Tijekom 2015. psihijatri su u OBŽ preporučili, a liječnici primarne zaštite propisali 26.475 recepata AAP kojima je liječeno 2.928 pacijenata. Od toga je 7.728 (29,2 %) recepata bilo IOI, a takvom je načinu liječenje bilo izloženo 1.085 (37,1 %) pacijenata.

Psihijatri su također preporučili, a liječnici primarne zaštite propisali, i 3.158 recepta AK kojima je liječeno 392 pacijenta. Od toga je 1.523 (48,2 %) recepata bilo IOI, a takvom je načinu liječenja bilo izloženo 226 (57,7 %) pacijenata.



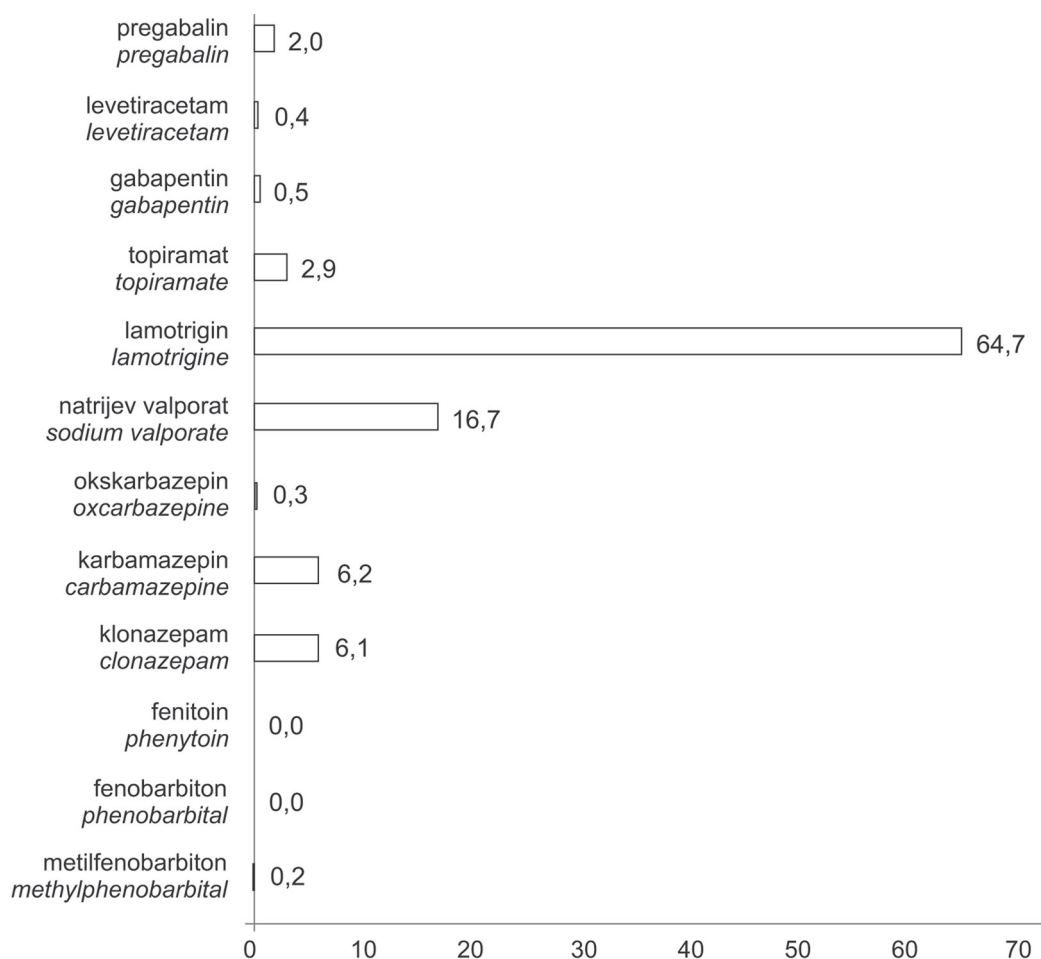
Slika 1. Učestalost IOI propisivanja atipičnih antipsihotika u Osječko baranjskoj županiji tijekom 2015., izraženo u postotcima.

Figure 1. Off-label prescription rates for atypical antipsychotics (in percentages) in Osijek-Baranja County during 2015.

Tablica 1. Učestalost propisivanja nekih neurotropnih lijekova izvan odobrenih indikacija u Osječko baranjskoj županiji tijekom 2015. (u postotcima)

Table 1. Off-label prescription rates of some neurotropic drugs in the Osijek-Baranja County during 2015 (in percentages), in relation to the legal framework

TERAPIJA IZVAN ODOBRENIH INDIKACIJA	ATIPIČNI ANTIPSIHOTICI <i>Atypical antipsychotics</i>		ANTIKONVULZIVI <i>Anticonvulsants</i>	
	Učestalost <i>Frequency</i>	Izvan pravnog okvira <i>Outside the legal framework</i>	Učestalost <i>Frequency</i>	Izvan pravnog okvira <i>Outside the legal framework</i>
Liječenih pacijenata <i>Patients treated</i>	37,1%	99,97%	57,7%	100%
Udio recepata <i>Prescription share</i>	29,2%	100%	48,2%	100%



Slika 2. Učestalost propisivanja antikonvulziva IOI u Osječko baranjskoj županiji tijekom 2015., izražena u postotcima.

Figure 2. Off-label prescription rates for atypical antipsychotics (in percentages) in Osijek-Baranja County during 2015.

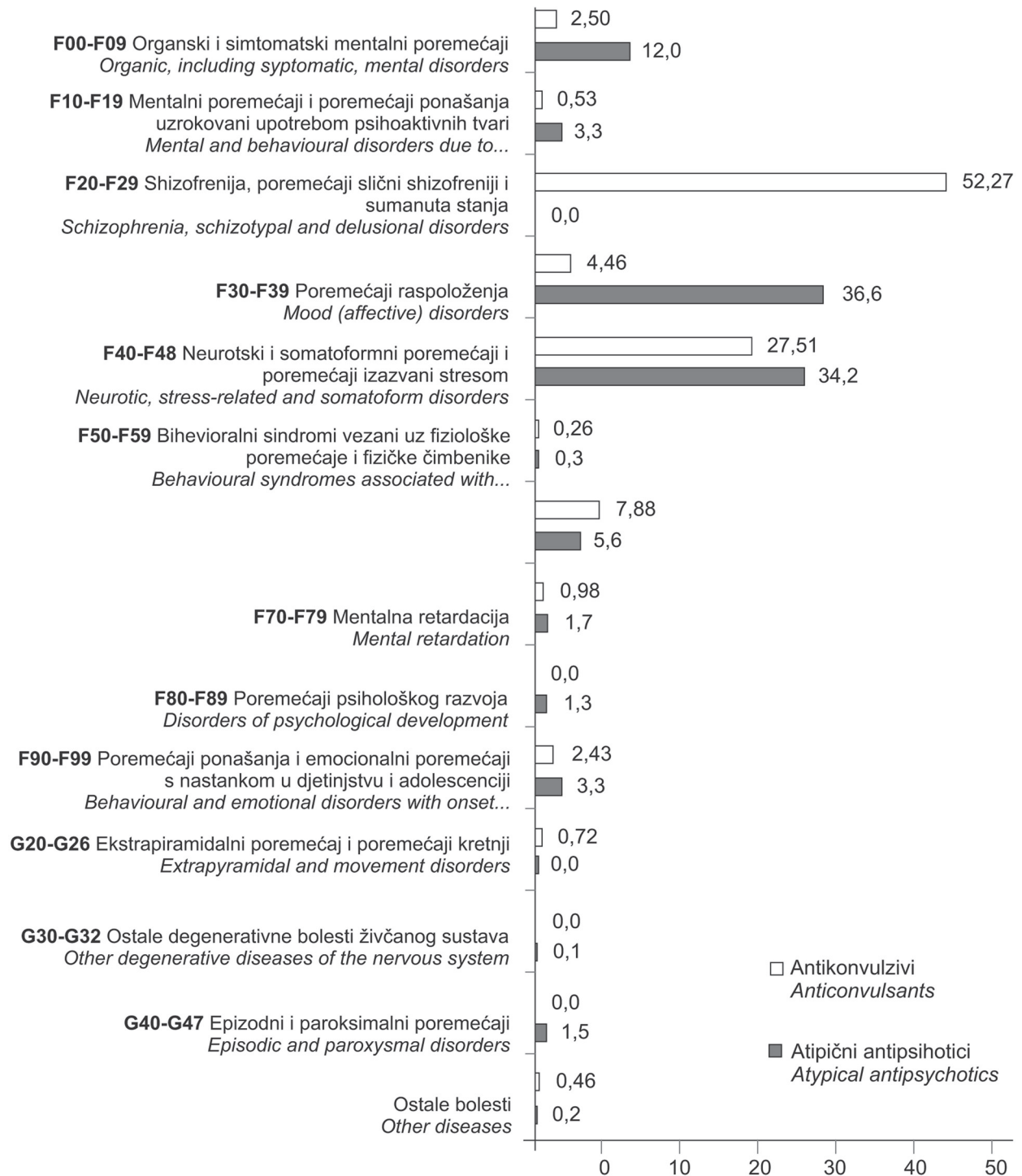
Pravna procedura nije poštivana ni u jednom od 7.728 propisanih IOI recepata za AAP, kao ni u jednom od 1.523 IOI recepata za AK.

Psihijatri su tijekom 2015. uputili bolničkom povjerenstvu za lijekove 1 zahtjev za IOI liječenjem AAP, što je činilo 0,03 % ukupnog IOI liječenja AAP, i ni jedan zahtjev za IOI liječenjem AK.

Pravna procedura tijekom IOI liječenja AAP nije poštivana u 99,97 % slučajeva, te u 100 % slučajeva liječenja AK (tbl. 1).

Prema učestalosti, najčešći je IOI propisivani AAP bio kvetiapin; slijede olanzapin, risperidon i klopazepin (sl. 1). Među AK najpropisivaniji je lamotrigin, a slijede natrijev valproat, karbamazepin i klonazepam (sl. 2).

Prema podacima na receptima, AAP su najčešće IOI propisivani za skupinu bolesti „Poremećaji raspoloženja” (F30-F39) i „Neurotski i somatoformni poremećaji i poremećaji izazvani stresom” (F40-F49), dok su AK najčešće propisivani za bolesti iz skupine „Shizofrenija, Poremećaji slični shizofreniji i Sumanuta stanja”



Slika 3. Učestalost bolesti zbog kojih su propisivani atipični antipsihotici i antikonvulzivi IOI u Osječko baranjskoj županiji tijekom 2015., izražena u postotcima.

Figure 3. Conditions treated with off-label atypical antipsychotics and anticonvulsants in Osijek-Baranja County during 2015. (in percentages).

(F20-F29) te „Neurotski i Somatoformni poremećaji i Poremećaji izazvani stresom” (F40-F49) (sl. 3). Najučestalija pojedinačna dijagnoza u IOI propisanim receptima i za AAP i za AK je „Posttraumatski stresni poremećaj” (F43.1).

Rasprava

Unatoč činjenici što su u Hrvatskoj zakonske i ugovorne obveze po kojima se lijekovi na recept mogu propisati isključivo u skladu sa smjernicama vrlo jasne i višekratno navedene, dobiveni rezultati ukazuju da je IOI propisivanje lijekova na recept u OBŽ iznenađujuće visok i približan razini zemalja s legalnom IOI praksom (20, 21, 22). To znači da sam pravni okvir propisivanja lijekova nije dovoljan za sprječavanje pravno nedozvoljenog IOI liječenja.

Dobiveni je rezultat iznenađujući jer je za IOI preporučivanje i propisivanje lijeka potrebno zanemariti čak pet sigurnosnih ključeva: zakone, ugovorne obveze, smjernice, registrirane indikacije i neposredno upozorenje na računalu.

Veliku učestalost IOI propisivanja lamotrigina teško je objasniti bez izravnog razgovora s psihijatrima koji ga preporučuju. Naime, uvid u dijagnoze navedene na receptima ukazuje da psihijatri lamotrigin IOI najviše preporučuju za liječenje psihoza (38,4%), depresivnih stanja (35,3%) i anksioznih stanja (17,3%). S obzirom da se uporaba lamotrigina u pojedinim depresivnim stanjima može razumjeti i kao dio prevencije depresivnih relapsa u (mogućem, a neoznačenom) bipolarnom poremećaju, takvo bi liječenje moglo imati medicinsko opravdanje (23). No, budući da primjena lamotrigina u liječenju psihoza i anksioznih stanja nema znanstveno uporište (24), teško se može opravdati isključivo medicinskim razlozima.

Postavlja se pitanje jesu li dobiveni rezultati posljedica činjenice što HZZO u OBŽ nije sustavno kontrolirao preporučivanje i propisivanje AAP i AK sve do početka 2016? Znači li to da

će liječnici provoditi zakone i poštivati načela medicinske znanosti samo ako ih se kontrolira; u protivnom će se ponašati kao do oni ne postoje?

Posljedice primjene IOI terapija mogu biti tragične. Primjer je „slučaj benfluoreks“, kad je lijek registriran za šećernu bolest masovno IOI propisivan za smanjivanje apetita što je rezultiralo smrću 1.300 – 2.000 pacijenata (25,26).

Osim medicinskih, IOI otvaraju brojna zakonska i etička pitanja (27). Znaju li hrvatski pacijenti da mogu biti liječeni IOI primjenom lijekova, jer bi prema člancima 6. i 8. Zakona o zaštiti prava pacijenata o tome trebali biti obaviješteni (28)? Ispitivanja znanja građana o IOI liječenju u SAD, dakle u zemlji s legaliziranom IOI praksom, pokazuju da pacijenti imaju nedovoljno znanje o takvom liječenju. Istraživanje provedeno 2004. pokazuje da većina američkih građana (51% u odnosu na 31%) smatra kako liječnici lijekove mogu propisati samo za ona stanja i bolesti za koju su i registrirani. Nadalje, 48% u odnosu na 31% smatra da liječnicima ne bi trebalo dozvoliti propisivanje lijekova za bolesti i stanja koja nisu odobrena u registraciji, a čak 73% građana u odnosu na 12% smatra kako tvornicama lijekova ne bi trebalo dozvoliti poticanje liječnika na propisivanje lijekova za bolesti i stanja koja registracijom nisu odobrena (29).

Težnja farmaceutske industrije za povećanjem zarade na bilo koji način već je dobro istražena (30, 31, 32, 33). Iako je i IOI liječenje dio te težnje, takvu primjenu lijekova ne treba unaprijed odbacivati. Liječenje IOI se može usporediti s dvosjeklim mačem; s jedne strane može biti vrlo korisno za neke pacijente, a s druge ih strane može izložiti nepotrebnom riziku i neograničenom eksperimentiranju (34).

Podatci dobiveni od HZZO-a nisu sadržavali dob pacijenata, preporučenu dozu lijeka, kao ni prethodnu terapiju pa ta područja IOI primjene lijekova nisu analizirana. Nije bilo moguće utvrditi ni koliko su često liječnici primarne zdravstvene

zaštite odbili propisati IOI terapiju koju su preporučili psihijatri, tako da dobiveni rezultati moguće ne odražavaju stvarnu razinu poštivanja pravne procedure.

Zaključak

Unatoč jasnom i zakonski uređenom načinu preporučivanja i propisivanju lijekova u Hrvatskoj, učestalost IOI liječenja AAP i AK u OBŽ slična je zemljama u kojoj je IOI propisivanje lijekova dozvoljeno. Psihijatri i liječnici primarne zaštite u OBŽ tijekom liječenja AAP i AK zanemarivali su pravno uređenje preporučivanja i propisivanja lijekova. Razlozi zbog kojih su psihijatri i liječnici primarne zaštite zanemarivali pravne obveze u preporučivanju i propisivanju lijekova predmet je daljnjeg istraživanja.

Literatura

- Day, R. Off-label prescribing. *Aust Prescr.* 2013; 36:182-3.
- U.S. Food and Drug Administration, Understanding Unapproved Use of Approved Drugs "Off Label", dostupno na <http://www.fda.gov/forpatients/other/offlabel/default.htm>, datum pristupa 28. 08. 2016.
- Wang B, Franklin JM, Eddings W, Landon J, Kesselheim AS. Did FDA decision making affect anti-psychotic drug prescribing in children?. A time-trend analysis. *PLoS one.* 2016;11(3):e0152195
- Patel H, Toe DC, Burke S, Rasu RS. Anticonvulsant use after formulary status change for brand-name second-generation anticonvulsants. *Am J Manag Care.* 2010;16:e197-204.
- Wittich CM, Burkle CM, Lanier WL. Ten common questions (and their answers) about off-label drug use. *Mayo Clin Proc.* 2012;87:982-90.
- Walton SM, Schumock GT, Lee KV, Alexander GC, Meltzer D, Stafford RS. Prioritizing future research on off-label prescribing: results of a quantitative evaluation. *Pharma-cotherapy.* 2008; 28:1443-52.
- Zakon o obveznom zdravstvenom osiguranju, članci 18-21, Narodne novine 80/13, 137/13. Dostupno na: <http://zuznr.hr/wp-content/uploads/propisi2/nacionalni/rsp004.pdf>. Datum pristupa 14. 04. 2018.
- Zakon o lijekovima, Narodne novine 76/13, 90/14. Dostupno na <https://www.zakon.hr/z/399/Zakon-o-lijekovima>. Datum pristupa 14. 04. 2018.
- Pravilnik o uvjetima i načinu ostvarivanja prava iz obveznog zdravstvenog osiguranja, članak 44. Narodne novine 49/14, 51/14, 11/15.
- Opći uvjeti ugovora o provođenju specijalističko-konzilijarne zdravstvene zaštite iz obveznog zdravstvenog osiguranja, Narodne novine 160/13, 17/15.
- Opći uvjeti ugovora o provođenju bolničke zdravstvene zaštite iz obveznog zdravstvenog osiguranja, Narodne novine 160/13, 17/15.
- Opći uvjeti ugovora o provođenju primarne zdravstvene zaštite iz obveznog zdravstvenog osiguranja, Narodne novine 160/13, 17/15.
- Pravilnik o načinu propisivanja i izdavanja lijekova na recept, Narodne novine 17/09, 46/09, 04/10, 110/10, 131/10, 1/11, 16/11, 52/11, 129/13, 146/13, 45/14, 81/14, 17/15.
- Osnovna i Dopunska lista lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje. Dostupno na <http://www.hzzo.hr/zdravstveni-sustav-rh/trazilica-za-lijekove-s-vazecih-lista/>. Datum pristupa 27. 08. 2016.
- Pravilnik o mjerilima za stavljanje lijekova na osnovnu i dopunsku listu lijekova hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje. Dostupno na <http://www.hzzo.hr/wp-content/uploads/2014/01/Pravilnik.pdf?b32def>
- Halmed. Agencija za lijekove i medicinske proizvode. Lijekovi. Baza lijekova. Dostupno na <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/#rezultati>. Datum pristupa 27. 08. 2016.
- <http://www.hzzo.hr/zdravstveni-sustav-rh/trazilica-za-lijekove-s-vazecih-lista/>
- Državni zavod za statistiku. Procjene stanovništva Republike Hrvatske u 2014. Dostupno na http://www.dzs.hr/Hrv_Eng/publication/2015/07-01-04_01_2015.htm. Datum pristupa 16. 09. 2016.
- Državni zavod za statistiku, Popis stanovništva, kućanstava i stanova 2011, Stanovništvo prema spolu i starosti. Zagreb, 2013. Dostupno na http://www.dzs.hr/Hrv_Eng/publication/2012/SI-1468.pdf. Datum pristupa 16. 09. 2016.
- Citrome L, Kalsekar I, Guo Z, Laubmeier K, Hebden T. Diagnoses associated with use of atypical antipsychotics in a commercial health plan: a claims database analysis. *Clin Therap.* 2013; 35: 1867-75.

21. Radley DC, Finkelstein SN, Stafford RS. Off-label prescribing among office-based physicians. *Arch Intern Med.* 2006;166:1021-6.
22. Eguale T, Buckeridge DL, Winslade NE, Benedetti A, Hanley JA, Tamblyn R. Drug, patient, and physician characteristics associated with off-label prescribing in primary care. *Arch Intern Med.* 2012;172:781-8.
23. Pichler EM, Hattwich G, Grunze H, Muehlbacher M. Safety and tolerability of anti-convulsant medication in bipolar disorder. *Expert Opin Drug Saf.* 2015;14(11):1703-24. doi: 10.1517/14740338.2015.1088001. Epub 2015 Sep PMID:26359219
24. Reid JG, Gitlin MJ, Altshuler LL. Lamotrigine in psychiatric disorders. *J Clin Psychiatry.* 2013 Jul;74(7):675-84. doi: 10.4088/JCP.12r08046.
25. Nainggolan L, Over 1300 deaths in Mediator scandal in France. Dostupno na <http://www.medscape.com/viewarticle/758430>. Datum pristupa 18. 09. 2016.
26. Sayare S, Scandal over Mediator, a French weight-loss drug, prompts calls for wide changes. Dostupno na http://www.nytimes.com/2011/12/12/health/scandal-widens-over-french-weight-loss-drug-mediator.html?_r=0. Datum pristupa 18.09. 2016.
27. Lenk, C. Duttge G. Ethical and legal framework and regulation for off-label use: Eu-ropean perspective. *Ther Clin Risk Manag.* 2014;10:537-46.
28. Zakon o zaštiti prava pacijenata, Narodne novine, 169/04, 37/08. Dostupno na <https://www.komoraprialja.hr/datoteke/ZAKON%20O%20ZASTITI%20PRAVA%20PACIJENATA.pdf>. Datum pristupa 18. 09. 2016.
29. The Wall Street Journal. Off-label prescribing of drugs is little understood by public. Dostupno na <http://www.wsj.com/articles/SB108635722766229063>. Datum pristupa 28. 08. 2016.
30. Gajski L. Lijekovi ili priča o obmani. Zagreb: Pergamena, 2009.
31. Rosenthal E. An American sickness. New York: Penguin Books, 2017.
32. Virapen J. Nuspojava: smrt. Zagreb: Biblioteka Novi dokazi, 2010.
33. Moynihan R, Cassels A. Prodavanje bolesti: kako nas farmaceutska industrija pretvara u pacijente. Zagreb: Planetopija, 2007.
34. Gupta, SK, Nayak, R P. Off-label use of medicine: Perspective of physicians, patients, pharmaceutical companies and regulatory authorities. *J Pharmacol Pharmacot-her.* 2014;5:88-92.