

Medicamentos Genéricos no Tratamento das Epilepsias. Uma Reflexão

Elza Márcia T. Yacubian

Unidade de Pesquisa e Tratamento de Epilepsias (UNIPETE),
Departamento de Neurologia e Neurocirurgia da UNIFESP, São Paulo, SP

RESUMO

Objetivos: Discutimos aspectos controversos para a prescrição de medicamentos genéricos no tratamento das epilepsias e problemas relacionados à biodisponibilidade e bioequivalência. Algumas drogas antiepilépticas (DAE) apresentam baixa solubilidade em água, apresentam cinética não linear e faixa terapêutica estreita, dados sugestivos da ocorrência de problemas relacionados à bioequivalência. **Métodos:** Revisão da literatura. **Resultados e conclusões:** Há mais informações sobre as DAE tradicionais (fenitoína, carbamazepina e valproato) e apenas uma comunicação em congresso foi encontrada sobre a substituição de uma nova DAE, a lamotrigina. O nível de evidência é fraco, baseado em séries de casos e opinião de especialistas, com exceção talvez da fenitoína para a qual há alguns estudos analíticos. Podemos permitir o uso de genéricos para o tratamento das epilepsias, desde que tenhamos em mente que este abrirá a possibilidade de substituições sucessivas de formulações durante o tratamento, com conseqüências imprevisíveis como a recorrência de crises e suas conseqüências ou o aparecimento de efeitos adversos.

Unitermos: medicamentos genéricos, bioequivalência, biodisponibilidade, intercambialidade.

ABSTRACT

Generics in the treatment of epilepsy. A reflection

Objective: We discuss some controversial aspects with prescription of generic drugs (GD) and the problems concerning bioequivalence in the treatment of epilepsy. Some antiepileptic drugs (AED) are poorly soluble in water, have nonlinear kinetics and a narrow therapeutic range, implying that problems with bioequivalence are likely to occur. There are clearly advantages (cost saving) and disadvantages (loss of seizure control or drug toxicity) in prescribing generics AED. **Methods:** Review of literature. **Results and conclusion:** The main information is about classical AED (phenytoin, carbamazepine and valproate). Regarding the new AED we found only one poster presentation related to lamotrigine substitution. The level of evidence is, generally, weak, based on case-series and expert opinion without explicit critical appraisal (except in phenytoin with level of evidence moderate, based on some analytical studies). We may allow the use of generics for epilepsy treatment. However, this opens the possibility of successive substitution of different formulations which may even be life threatening.

Key words: generics, bioequivalence, bioavailability, interchangeability.

Medicamento *genérico* é aquele similar a um produto *de referência, inovador ou de marca*, que pretende ser com este intercambiável, geralmente produzido após expiração ou renúncia da proteção patentária ou de outros direitos de exclusividade e designado pela denominação científica da droga. O medicamento de referência contém a entida-

de química (fármaco) desenvolvida e investigada originalmente pelo laboratório fabricante que é o responsável pelos ensaios pré-clínicos e clínicos nos quais foram demonstradas a eficácia e a segurança para as indicações clínicas e as condições de uso autorizadas. Para aceitação de um medicamento como genérico, as autoridades regulatórias

de saúde exigem a comprovação de sua eficácia, segurança e qualidade e a comprovação de sua bioequivalência com o produto de referência.

Bioequivalência consiste na demonstração de que os parâmetros farmacocinéticos do medicamento genérico e seu respectivo medicamento de referência estão contidos no intervalo de confiança de 90% (IC90%) dentro do limite de 80% a 125%. Isto significa que para serem aceitos como bioequivalentes, os valores extremos do intervalo de confiança de 90% para a razão das médias geométricas ASC_{teste}/ASC_{Ref} e as $C_{máx\ teste}/C_{máx\ Ref}$ devem ser $> 0,8$ e $< 1,25$.

A bioequivalência, na grande maioria dos casos, particularmente para o tratamento de afecções agudas, assegura que o medicamento genérico é *equivalente terapêutico* ao medicamento de referência, ou seja, apresenta a mesma eficácia clínica e a mesma segurança em relação ao mesmo. A bioequivalência certifica que ambos apresentam a mesma *biodisponibilidade*, definida como a quantidade e a velocidade na qual o princípio ativo é absorvido a partir da forma farmacêutica e se torna disponível no sítio de ação¹⁵. Produtos que tenham a sua bioequivalência e biodisponibilidade comprovadas devem ser considerados intercambiáveis. A *intercambialidade* é a propriedade que garante ao paciente qualidade, eficácia e segurança quando da substituição do medicamento de referência por outro medicamento bioequivalente a ele, considerado *equivalente terapêutico*.^{15,18}

Na prática clínica, uma das questões mais importantes e discutidas objetivando a minimização de custos é a da substituição das formulações farmacêuticas. Esta questão é particularmente importante no tratamento de doenças crônicas e graves como a epilepsia.^{3,11,21} A modificação das formulações pode ser perigosa para os pacientes com distúrbios sérios como a epilepsia? Tal substituição poderia comprometer a segurança e/ou a eficácia do tratamento? Há necessidade de monitorização quando a mudança das formulações é, de fato, realizada?

Em uma extensa análise da literatura, Dios et al.⁸ constataram que a maioria dos trabalhos publicados sobre a substituição de medicamentos antiepilépticos é composta por descrições de casos clínicos ou séries de casos descritos por terem apresentado eventos adversos ou descompensação clínica representada pelo aumento de crises epiléticas no momento da substituição. Atualmente, são poucos os estudos controlados, e as evidências disponíveis são baseadas principalmente na opinião de especialistas.

No entanto, há evidências da ocorrência de problemas quando da mudança de formulações farmacêuticas em epilepsia. Em uma pesquisa envolvendo 251 pacientes que tiveram suas medicações antiepilépticas substituídas por genéricos, Crawford et al.⁵ referiram que 10,8% deles apresentaram um problema confirmado atribuível à mudança

e 9,9%, um problema não confirmado. Estes autores sugeriram que os efeitos negativos da prescrição de um genérico pareceram sobrepujar a economia relativa aos custos.⁵

As drogas antiepilépticas (DAE) tradicionais apresentam características que dificultam a sua substituição, representadas pelo *índice terapêutico estreito*, *pouca solubilidade em água* e *cinética não linear*.

Para a compreensão do que significa índice terapêutico estreito é necessária a introdução do conceito de índice terapêutico. Índice terapêutico (IT) é a razão da concentração da droga efetiva para 50% dos indivíduos (ED50) e a concentração tóxica para 50% destes (TD50). Portanto, $IT = ED50/TD50$. Algumas DAE apresentam uma faixa estreita na qual as crises são controladas sem toxicidade. A “faixa terapêutica” de uma DAE é uma tentativa de transferir o conceito experimental de IT para a clínica. Sua utilização na prática clínica é limitada e pode ser errônea em pacientes individuais. Muitos podem tolerar e necessitar concentrações séricas acima da faixa terapêutica usual, enquanto outros alcançarão o controle das crises ou apresentarão eventos adversos em concentrações menores aos seus limites inferiores. Uma droga é considerada como de índice ou faixa terapêutica estreita quando a relação entre a concentração tóxica mais baixa, na qual comumente ocorre toxicidade clínica, e a concentração que provê efeito terapêutico é = 2. Exemplos dessas drogas são a fenitoína [$IT = \text{concentração tóxica mínima (20 mg/L)/concentração efetiva (10 mg/L)} = 2$]; a carbamazepina [$IT = \text{concentração tóxica mínima (8 mg/L)/concentração efetiva (4 mg/L)} = 2$] e o valproato [$IT = \text{concentração tóxica mínima (100 mg/L)/concentração efetiva (50 mg/L)} = 2$].

Para uma droga com IT estreito e/ou metabolismo saturável, seria mais apropriado exigir limites de bioequivalência mais estreitos. A fenitoína é uma droga com problemas terapêuticos potenciais decorrentes de variações na sua biodisponibilidade por sua baixa solubilidade em água, por seu metabolismo saturável e por apresentar IT estreito. Tais problemas foram revelados em 1968, quando, na Austrália, ocorreu um surto de intoxicação por fenitoína na ocasião da troca do excipiente sulfato de cálcio por lactose na formulação de referência. Como consequência, houve aumento substancial na biodisponibilidade e da concentração sérica de fenitoína de até 80% a 100%, de tal forma que 51 pacientes apresentaram ataxia, diplopia e vômitos com concentrações séricas de fenitoína acima de 20 mg/L. Com a restituição do excipiente original, houve remissão completa dos sintomas.¹⁶

As diferentes formulações de fenitoína diferem com relação a vários fatores: forma do sal (sal sódico ou ácido livre), forma (comprimido, cápsula, suspensão), conteúdo de fenitoína, tamanho e forma das partículas, outras características da formulação (aglutinantes, excipientes, lu-

brificantes), tempo de desintegração e taxa de dissolução, entre outros. Todas essas características afetam a biodisponibilidade das formulações da fenitoína e deveriam ser consideradas a cada troca de uma formulação por outra.^{4,7,19}

A carbamazepina é também insolúvel em água, tem faixa terapêutica estreita e cinética parcialmente não linear enquanto o valproato parece ser mais facilmente passível de substituição, pois é solúvel em água e não satura suas vias metabólicas. Contudo, valproato tem IT estreito. Há um relato incidental de recorrência de crises após a substituição de Depakene® por uma formulação genérica de ácido valpróico.¹³ Entretanto, não foram verificadas diferenças na biodisponibilidade ou no controle de crises epiléticas entre ácido valpróico de referência e uma formulação genérica em 64 pacientes com retardo mental.¹⁷ Sherwood et al.¹⁴ relataram um aumento no número de eventos adversos gastrointestinais após troca para uma formulação genérica de ácido valpróico em um único relato de caso.

A demonstração de bioequivalência pelas medicações antiepiléticas não significa que elas sejam intercambiáveis. Um exemplo foi o que ocorreu com duas formulações de fenitoína que haviam se mostrado bioequivalentes em indivíduos saudáveis, em jejum. Quando a mesma dose da medicação (100 mg) foi ingerida após uma refeição rica em gorduras, houve diferença de 13% na biodisponibilidade de uma em relação à outra. Ainda, em decorrência da sua cinética não linear, foi estimada que tal diferença de 13% na biodisponibilidade acarretou redução de 37% nas concentrações plasmáticas, com queda dos níveis de fenitoína abaixo do “limite terapêutico” em 46% dos pacientes.²⁰ Da mesma forma Mayer et al.¹² demonstraram diferenças significativas com duas formulações de carbamazepina administradas a 13 pacientes. Embora bioequivalentes em termos farmacocinéticos, 8 deles apresentaram eventos adversos como tonturas, náuseas, ataxia, diplopia e nistagmo após troca das formulações.

As novas DAE não apresentam o “perfil de risco” dos fármacos afetados por problemas de biodisponibilidade: insolubilidade em água, IT estreito e cinética não linear. Lamotrigina, vigabatrina, gabapentina e topiramato não apresentam IT estreito. Entretanto, as relações entre as concentrações plasmáticas e os efeitos clínicos das DAE ainda não foram completamente estabelecidas. A cinética das últimas é linear (com exceção da gabapentina, que satura as enzimas responsáveis por sua absorção) e há boa absorção oral.

No último Congresso Europeu de Epilepsia, realizado em Helsinki, foram mostrados os resultados de um estudo farmacocinético de lamotrigina realizado na Dinamarca e que envolveu seis pacientes, nos quais foi possível a com-

paração dos padrões farmacocinéticos de formulações de lamotrigina de referência e de várias formulações genéricas.⁶ Eram indivíduos que referiam problemas quando havia a substituição de formulações ou cujos médicos suspeitavam de sua existência representados por intoxicação ou falta de eficácia, ou seja, ocorrência de crises epiléticas. Nestes seis pacientes foram verificados os perfis diários com dosagens de níveis séricos de lamotrigina em amostras coletadas a cada 3 ou 4 horas durante 24 horas o que permitiu a avaliação dos parâmetros: $C_{\text{máx}}$, $C_{\text{mín}}$, $C_{\text{máx/mín}}$ e C_x . Um dos casos estudados foi o de um paciente de 25 anos de idade com comprometimento neurológico e epilepsia com crises focais e generalizadas e que fazia uso de lamotrigina na dose de 500 mg/dia em monoterapia. Queixava-se que, após a substituição da formulação de referência por uma formulação genérica, passou a apresentar maior instabilidade na marcha e quedas repetidas tendo apresentado fratura de crânio e hematoma extradural conseqüentes a uma delas. A suspeita clínica foi de ataxia decorrente da preparação com maior biodisponibilidade. Estudos farmacocinéticos da formulação de referência e da mesma formulação genérica anteriormente administrada com controle de níveis séricos após duas semanas mostraram que a formulação genérica apresentou biodisponibilidade significativamente mais elevada. O diagnóstico clínico final foi de ataxia induzida pela formulação genérica.⁶ É importante ressaltar que, naquele país, em decorrência da demonstração das conseqüências graves de substituição das DAE, as autoridades governamentais aceitaram novos limites de bioequivalência para DAE (90 a 111%).

A American Academy of Neurology¹ recomenda que não se deve substituir medicações a menos que seja “clínicamente necessário” e aconselha controle rigoroso dos níveis plasmáticos e da evolução clínica enquanto acontece a substituição enquanto a Epilepsy Foundation of America⁹ sustenta que o indivíduo e o seu médico devem ser notificados a fornecer seu consentimento antes da substituição da medicação, seja aquela de um produto de referência por um genérico, ou de um genérico por outro genérico. O Food and Drug Administration norte-americano encoraja os médicos e as pessoas com epilepsia a relatarem as crises epiléticas que ocorram com a substituição de formulações de determinado produto.

Como exposto, na substituição de medicamentos de referência por genéricos pode ocorrer recorrência de crises epiléticas por redução dos níveis séricos terapêuticos ou toxicidade ou pelo aumento destes. Ambos podem aumentar significativamente os custos e as conseqüências dessa atitude terapêutica.¹¹ Assim, embora os custos de medicações similares ou genéricas sejam inferiores aos do medicamento de referência, pois os fabricantes se eximem de custos referentes aos estudos de investigação e aos re-

gistros iniciais em uma análise de custos de substituição de carbamazepina de referência por carbamazepina genérica, Argumosa e Herranz² demonstraram que a economia inicial ao sistema de saúde da Espanha seria suplantada em muito pelos custos secundários da troca do medicamento, seja por ineficácia (recidiva de crises) ou tolerabilidade (eventos adversos). A ocorrência de uma única crise epiléptica em um indivíduo com crises controladas pode acarretar efeitos devastadores, como acidentes automobilísticos, perda do emprego, lesões físicas e até mesmo morte. O médico deve estar sempre ciente das mudanças na prescrição, e os farmacêuticos sempre alertas quando elas de fato ocorrem. Ainda mais importante, o paciente deve ser educado quanto aos princípios que regem a produção, a comercialização e os aspectos farmacocinéticos das diferentes formulações das DAE.

O paciente com epilepsia pode receber uma formulação genérica para tratamento das crises. Deve-se lembrar sempre que os medicamentos genéricos são bioequivalentes ao medicamento de referência, não significando que os medicamentos genéricos sejam bioequivalentes entre si. Ainda mais, esse processo abre a perspectiva para que *a sua medicação seja repetidamente alterada de uma formulação similar ou genérica para outra*, pois as farmácias podem receber medicamentos de vários produtores. Por fim, durante a admissão em um hospital, outra formulação diferente pode ainda ser utilizada. Por essas razões, deve-se reconhecer que iniciar a terapêutica com uma formulação similar ou genérica muito provavelmente levará à substituição por um ou mais similares ou genéricos de fabricantes diferentes em algum momento do futuro com consequências de ineficácia ou surgimento de eventos adversos.¹⁰

REFERÊNCIAS

- American Academy of Neurology. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Assessment: Generic substitution for antiepileptic medication. *Neurology*. 1990; 40: 1641-3.
- Argumosa A, Herranz JL. Impacto clínico e económico de los fármacos genéricos en el tratamiento de la epilepsia. *Rev Neurol*. 2005; 41: 45-9.
- Besag FMC. Is generic prescribing acceptable in epilepsy? *Drug Saf*. 2000; 40(11):1641-3.
- Burkhardt RT, Leppik IE, Blesi K, Scott S, Gaspany SR, Cloyd JC. Lower phenytoin serum levels in persons switched from brand to generic phenytoin. *Neurology*. 2004; 63:1494-6.
- Crawford P, Hall WW, Chapell B et al. Generic prescribing for epilepsy: is it safe? *Seizure*. 1996; 5(10):1-5.
- Dahl M, Wolf P. Comparative daily profiles of various lamotrigine preparations. Abstracts from the 7th European Congress on Epileptology. International League Against Epilepsy. Helsinki, July 2-6, 2006; 128p.
- Davit BM, Singh GJP, Conner DP. Effect of food on absorption of dilantin kapseals and mylan extended phenytoin sodium capsules [letter]. *Neurology*. 2002; 58:666.
- Dios JG, Ochoa-Sangrador C, Sempere AP. Fármacos genéricos en el tratamiento de la epilepsia. *Rev Neurol*. 2005; 41:676-83.
- Epilepsy Foundation of America. Statement on substitution of generic antiepileptic drugs. Disponível em: www.epilepsyfoundation.org/advocacy/care/genedrev.cfm.
- Guberman A, Corman C. Generic substitution for brand name antiepileptic drugs: a survey. *Can J Neurol Sci*. 2000; 27:37-43.
- Jobst BC, Holmes GL. Prescribing antiepileptic drugs. Should patients be switched on the basis of cost? *CNS Drugs*. 2004; 18(10):617-28.
- Mayer T, May TW, Altenmüller DM, Sandmann M, Wolf P. Clinical problems with generic antiepileptic drugs. *Clin Drug Invest*. 1999; 18(1):17-26.
- MacDonald JT. Breakthrough seizure following substitution of Depakene capsules (Abbott) with a generic product. *Neurology*. 1987; 37:1885.
- Sherwood BE, Shellhorn E, Suppes T. Gastrointestinal side-effects after switch to generic valproic acid. *Pharmacopsychiatry*. 1998; 31(3):114.
- Storpiotis S, Marcolongo R, Gasparotto FS, Vilanova CM. A equivalência farmacêutica no contexto da intercambialidade entre medicamentos genéricos e de referência: bases técnicas e científicas. Gerência de Medicamentos Genéricos-Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária.
- Tyrer JH, Eadie MJ, Sutherland JM et al. Outbreak of anti-convulsant intoxication in an Australian city. *BMJ*. 1970; 4:271-3.
- Vadney VJ, Kraushaar KW. Effects of switching from Depakene to generic valproic acid on individuals with mental retardation. *Ment Retard*. 1997; 35(6):468-72.
- Valente V. Intercambialidade de medicamentos. [Acesso em abr. 2004]. Disponível em http://www.anvisa.gov.br/divulga/artigos/genéricos_referência.pdf
- Wiberg CC, Leppik IE, Perron R, Cloyd JC, Schwid SR, Gross RA, Link JW, Griggs RC. Lower phenytoin serum levels in persons switched from brand to generic phenytoin. *Neurology*. 2005; 64:1485-6.
- Wilder BJ, Leppik I, Hietpsa TK et al. Effect of food on absorption of Dilantin Kapseals and Mylan extended phenytoin sodium capsules. *Neurology*. 2001; 57:582-9.
- Wilner AN. Therapeutic equivalency of generic antiepileptic drugs: results of a survey. *Epilepsy Behav*. 2004; 5:995-8.

Endereço para correspondência:

Elza Márcia T. Yacubian
Unidade de Pesquisas e Tratamento das Epilepsias – EPM/UNIFESP
Rua Pedro de Toledo, 655
CEP 0439-032, São Paulo, SP, Brasil
E-mail: yacubian@terra.com.br