



Associação Brasileira de Epilepsia (ABE)  
Filiada ao International Bureau for Epilepsy

## Há Riscos na Utilização de Diferentes Formulações de Drogas Antiepilépticas?

Relato da ABE através de entrevista de pessoas com epilepsia

Laura Maria de Figueiredo Ferreira Guilhoto, Veriano Alexandre, Heloise Helena Martins, Cristiane Maciel dos Santos, Katia Lin, Arthur Raymundo Chaves Oliveira da Silva, Sueli Mesquita, Alzira Castro, Alice Masuko, Elza Márcia Targas Yacubian

Associação Brasileira de Epilepsia – ABE

### RESUMO

**Introdução:** Há controvérsias se drogas antiepilépticas (DAEs) genéricas são intercambiáveis com as de referência, assim como com as similares com respeito a eficácia e efeitos adversos. Este fato é de fundamental importância e ainda mais relevante em países em desenvolvimento com limitações orçamentárias na área de saúde. **Métodos:** Após aprovação de Comitê de Ética a Associação Brasileira de Epilepsia aplicou um questionário a pessoas com epilepsia (PCE) com 18 questões de múltipla escolha: quatro relacionadas a dados sócio-demográficos e 14 sobre o conhecimento das formulações de DAEs (de referência, genéricas e similares) e da evidência de mudanças clínicas durante a troca (Teste exato de Fisher, significância 05%). **Resultados:** 731 PCE de seis Hospitais do Sistema Público participaram, sendo que 91% eram de classes sócio-econômicas média e baixas; das PCE maiores de 18 anos, 24,4% tinha menos de 4 anos de escolaridade, 24,4% entre 5 a 8, 45,6 % tinha pelo menos 9 anos de estudo; 63% recebia mais de uma DAE (53,3% carbamazepina, 26,3% valproato de sódio); 58,1% obtinha as DAEs de órgãos públicos e 21,2% somente em farmácias privadas. Das 731 PCE consultadas, 60,6% não conhecia as diferentes formulações de DAEs (PCE com maior escolarização responderam mais corretamente,  $p < 0.001$ ); somente 36% sabia que a primeira DAE é a referência (maior escolarização,  $p < 0.001$ ); e 10% considerou genéricos “medicações oficiais do governo”. Após serem instruídos sobre as formulações de DAEs, 24,7% não sabia que genéricos são mais baratos do que as medicações de referência, 32,5% considerou sua qualidade pior e somente 30% sabia os detalhes de sua embalagem (classes de maior renda,  $p = 0.004$ ). Durante o último ano, 25,6% receberam diferentes formulações de DAEs (especialmente carbamazepina e valproato de sódio) e 14,5% (especialmente com menor escolarização,  $p < 0.001$ ) referiram crises adicionais após a troca (carbamazepina, valproato de sódio e lamotrigina) e 12,2%, aumento de eventos adversos (carbamazepina, valproato de sódio e topiramato). **Conclusões:** O conhecimento de diferentes formulações foi pequena entre as PCE entrevistadas, e o recebimento de diferentes formulações de DAEs foi freqüente. Foi referido aparecimento de crises por 14,5% dos pacientes, principalmente naqueles de menor escolaridade, e ainda, aumento de efeitos adversos por ocasião das trocas (por 12,2%). Este fato deve alertar especialistas, sobretudo em países em desenvolvimento que DAEs devem ser consideradas um grupo especial em relação a políticas públicas de medicações genéricas e similares.

**Unitermos:** Bioequivalência; crise; droga antiepiléptica; epilepsia; evento adverso; genérico; pesquisa; pessoa com epilepsia; referência; substituição.

## ABSTRACT

### *Are there risks in the use of different antiepileptic drug formulations? Report of the Associação Brasileira de Epilepsia through a survey of people with epilepsy*

**Purpose:** Controversy persists whether generic antiepileptic drugs (AEDs) are interchangeable with brand name and similar drugs regarding efficacy and adverse events. This issue is very relevant and still more important in underdeveloped countries with limited health expenditures. **Methods:** After Ethical Committee approval the "Associação Brasileira de Epilepsia" applied a questionnaire for people with epilepsy (PWE) with multiple-choice questions: four about sociodemography and 14 regarding formulations knowledge (reference, generic and similar drugs) and clinical change evidence during AED formulation switch (Fisher test, level 05%). **Results:** 731 PWE from six Public System Hospitals participated being 91% from middle/low income classes; from the PWE older than 18yrs. 24.4% had less than 4 yrs. of education, 24.4% between 5 and 8, 45.6 % had at least 9 yrs. of schooling; 63% received more than one AED (53.3% carbamazepine, 26.3% sodium valproate); 58.1% obtained AEDs from public resources and 21.2% only in private pharmacies. From the 731 PWE, 60.6% did not know the existence of different AED formulations (more educated PWE, high income classes responded more correctly,  $p < 0.001$ ); only 36% knew that the first produced drug is the reference (more educated,  $p < 0.001$ ) and 10% considered generics "official governmental drugs". After instructed about formulations, 24.7% ignored generics are cheaper than reference drugs, 32.5% considered their quality worse and only 30% knew their packing details (high income classes,  $p = 0.004$ ). During the last year, 25.6% received different formulations (mainly carbamazepine, sodium valproate) and 14.5% (especially lower educated,  $p < 0.001$ ) referred breakthrough seizures after switching (carbamazepine, sodium valproate, lamotrigine) and 12.2%, increased side effects (carbamazepine, sodium valproate, topiramate). **Conclusions:** Different formulations knowledge was small among the interviewed PWE and there was frequent AED formulation switching; breakthrough seizures (14.5%) and increased side effects (12.2%) occurred when the change was done. This fact should alert specialists, especially in underdeveloped countries that AEDs should be considered a special group regarding generics and similar drugs public politics.

**Key words:** Adverse events; antiepileptic drugs; bioequivalence; brand names; epilepsy; generics; people with epilepsy; seizures; substitution; survey.

## INTRODUÇÃO

Há controvérsias se drogas antiepilépticas (DAEs) genéricas são intercambiáveis com as de referência, assim como com as similares que são correntemente utilizadas no Brasil, com respeito a eficácia e efeitos adversos.

A aceitação de um medicamento como genérico envolve várias etapas. 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  $\log ASC_{teste} / \log ASC_{ref}$  e as  $\log C_{máx\ teste} / \log C_{máx\ Ref}$  devem ser  $> 0,8$  e  $< 1,25$ .<sup>1,2</sup>

O medicamento genérico é considerado intercambiável com o de referência, porém os vários medicamentos genéricos presentes no mercado não são intercambiáveis entre si. Segundo Bialer a comprovação da bioequivalência dos medicamentos genéricos exigida pelas autoridades

regulatórias é suficiente para comparar a possibilidade de *prescrição das mesmas*, porém não garante que a *troca entre elas* seja indiferente ao paciente, sendo necessária a avaliação da bioequivalência individual.<sup>3</sup>

Vários autores discutiram o uso de medicamentos genéricos em epilepsia, salientando o fato de que, pelo menos para algumas DAEs de índice terapêutico estreito, a mudança constante no fornecimento de diversas formulações, poderia trazer risco de crises epiléticas e/ou intoxicação com suas consequências.<sup>4-13</sup>

Há, no entanto, poucas evidências científicas dos efeitos da troca constante de formulações de DAEs. Enquanto alguns estudos em países desenvolvidos realizados a partir da década de 1980 não mostraram diferenças clínicas em relação às diferentes formulações de fenitoína, já em 1968 havia sido descrito na Austrália um surto de intoxicação por fenitoína em pessoas com epilepsia (PCE) após mudança no excipiente utilizado por uma indústria farmacêutica.<sup>14-16</sup>

No Canadá foi analisado o banco de dados de notificações da farmácia pública de Ontário do período de 2002 a 2006, tendo sido observado que o retorno às DAEs de referência foi maior do que com outros tipos de medicações, e que aumentos significativos dos níveis séricos de lamotrigina foram observados após a substituição da

formulação de referência por genéricos, sendo também verificado neste período redução de custos farmacêuticos menor do que o esperado com o uso de lamotrigina genérica.<sup>17-18</sup>

Dados semelhantes foram encontrados em Quebec no período de 1998 a 2006, quando foram observados índices elevados de visitas médicas e hospitalizações após a mudança da lamotrigina de referência para lamotrigina genérica.<sup>19</sup> Aumento do número de hospitalizações e do atendimento de emergência após troca da formulação de DAE foi verificado também em estudo americano retrospectivo controlado de 2008 envolvendo 416 casos e 1.248 controles de um banco nacional de dados de notificação.<sup>20</sup>

Durante o Congresso Internacional de Epilepsia realizado em Cingapura em 2007, Peter Wolf, presidente da *International League against Epilepsy*, relatou que na Dinamarca casos selecionados de alterações clínicas com lamotrigina genérica foram apresentados ao Parlamento dinamarquês, o que fez com que as autoridades regulatórias daquele país alterassem os parâmetros de regulação das DAEs. Estas alterações consistiram no estreitamento dos níveis de bioequivalência de 20 para 10% (parâmetros farmacocinéticos entre 90-110% da referência). A partir de então duas PCE ainda apresentaram situações de risco nesses valores e foi determinado que todos aqueles pacientes com índice terapêutico individual estreito (como, por exemplo, aqueles que controlaram suas crises com níveis plasmáticos de lamotrigina acima de 30  $\mu\text{mol/l}$ ) deveriam permanecer com sua formulação original, o que significa que o medicamento estaria proibido de realizar a troca automática de formulações.<sup>21</sup>

Como há poucos dados sobre o assunto, especialmente em países em desenvolvimento, a Associação Brasileira de Epilepsia, capítulo brasileiro do *International Bureau for Epilepsy*, realizou estudo multicêntrico com PCE sobre o conhecimento das diferentes formulações de DAEs, assim como de efeitos clínicos da troca durante o tratamento.<sup>22-3</sup>

## MÉTODOS

Um questionário foi aplicado a PCE após aprovação de Comitê de Ética. A pesquisa consistiu de 18 questões de múltipla escolha, quatro relacionadas a dados sócio-demográficos e 14 sobre o conhecimento das formulações de DAEs (de referência, genéricas e similares) e da evidência de mudanças clínicas durante a troca.<sup>24</sup>

Após obtenção dos dados demográficos e questionamento do conhecimento geral das formulações, foram apresentadas aos entrevistados as definições presentes na Tabela 1 e a partir de então outras dez questões foram aplicadas (vide Apêndice).

**Tabela 1.** Definições utilizadas na pesquisa.

- 
- **Medicamento de referência ou original:** Medicação que foi originalmente desenvolvida por um fabricante de remédios.
  - **Medicamento genérico:** Medicamento bioequivalente ao medicamento de referência que pode ser fabricado por diversos laboratórios autorizados e leva o nome do princípio ativo original.
  - **Medicamento similar:** Cópia do medicamento de referência que é vendido com outro nome comercial e fabricado por outro laboratório.
- 

O teste exato de Fisher (nível de 05%) foi utilizado para comparar as distribuições das variáveis DAE pelos grupos sócio-demográficos.

## RESULTADOS

### a) Dados sócio-demográficos

Responderam o questionário 731 PCE acompanhadas em ambulatórios de neurologia em seis centros médicos de atendimento terciário, com idade média de 30,6 anos (0,4 a 75 anos), sendo 56,1% do sexo feminino, a maioria (96,1%) atendida no Sistema Único de Saúde (SUS) e classificadas socialmente nas classes sócio-econômicas D e E em 64,5%, C em 26,5%, e A e B em 9,0%. O grau máximo de instrução do chefe da família era Ensino Fundamental (EF) incompleto em 41,3%, EF completo em 19,9%, Ensino Médio em 17,1% e Ensino Superior em 7,9%; das PCE entrevistadas com idade superior a 18 anos, 30,0% havia freqüentado a escola de um a quatro anos, 24,4% de cinco a oito, e 45,6%, pelo menos nove anos. Trabalho remunerado era obtido por 43,0% dos entrevistados, ou de modo formal com vínculo empregatício (39,3%), ou de forma autônoma (3,7%); 13,1% eram donas de casa, 14,5% estava desempregado, 14,5% estudava apenas, 5,7% era aposentado, 1,2% recebia auxílio-doença e 8,3% nunca havia trabalhado. Declararam-se solteiros 52,4% dos entrevistados, e casados 35,3%.

### b) Dados clínicos

Foi referido o tempo de epilepsia em 30,3% das PCE, sendo o tempo médio de 17,5 anos, variando de menos de um ano a 67 anos, sendo as crises epiléticas em 76,5% das vezes iniciadas antes dos 15 anos de vida. A maioria das PCE (59%) estava tomando mais de uma DAE, carbamazepina por 53,3%, valproato por 26,3%, clobazam por 24,3%, fenobarbital por 19,4%, fenitoína por 14,7%, topiramato por 12,9%, lamotrigina 10,6% e oxcarbazepina, 8,1% (Figura 1).

**c) Grau de conhecimento sobre formulações de DAEs**

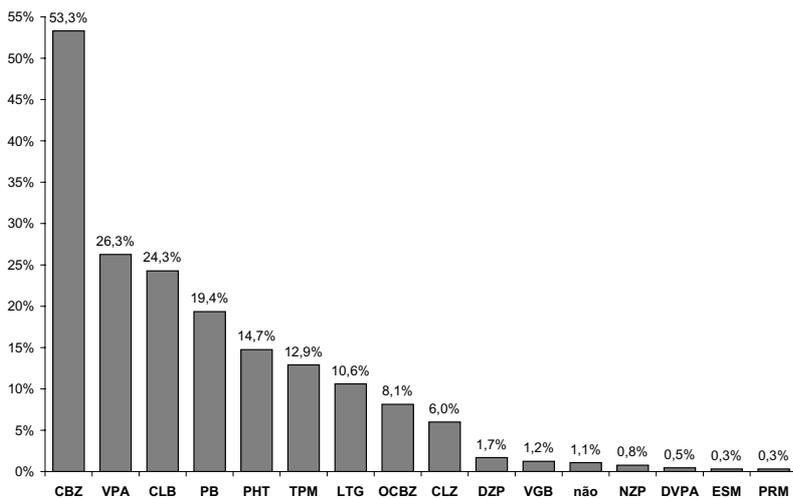
A maioria das PCE (60,6%) não sabia que existem diferentes tipos de formulações de DAEs (de referência, genéricas e similares), sendo que pessoas das classes socioeconômicas A e B acertaram mais esta questão ( $p < 0,001$ ) e também apresentaram maior frequência geral de acertos ( $p < 0,001$ ), assim como aquelas de maior escolaridade ( $>$  ou  $=$  a 9 anos) ( $p = 0,001$  e  $p < 0,001$ ). Somente 42,8% sabia que a primeira droga a ser produzida era a de referência (principalmente no grupo de maior escolaridade,  $p < 0,001$ ) e 11,0% considerou que genéricos eram “medicações oficiais do governo”. Homens apresentaram maior quantidade de respostas erradas quando comparadas às mulheres ( $p = 0,026$ ).

Após serem instruídos pelos entrevistadores sobre as diferenças entre as formulações de DAEs, 24,7% das PCE não sabia que as genéricas eram mais baratas que as de referência. A qualidade das DAEs genéricas foi considerada semelhante quando comparadas às de referência por 67,5% das PCE. Somente 28,6% delas sabia os detalhes da

embalagem das genéricas (no Brasil o nome do princípio ativo com a letra G em uma faixa amarela), sendo maior o número de acertos nas classes A e B ( $p = 0,004$ ).

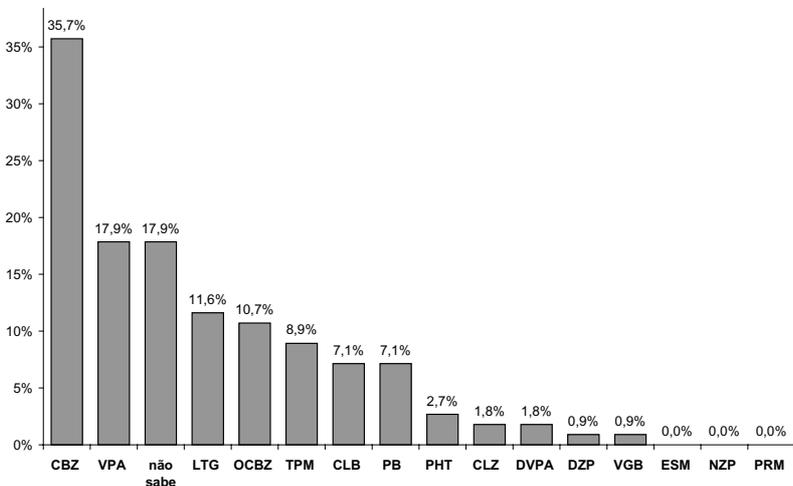
**d) Fornecimento das formulações de DAEs e eventos clínicos indesejáveis**

As DAEs eram fornecidas por centros públicos a 58,1% dos entrevistados e 21,2% as obtinha somente em farmácias privadas, e 20,7% em ambos. Das PCE entrevistadas, somente 52,4% admitiu receber a mesma formulação de DAE prescrita por seu médico, geralmente por causa da troca da formulação disponível na farmácia pública, e 19,74% não sabia essa resposta. Durante o último ano, 25,6% ( $n = 185$ ) respondeu que recebeu diferentes formulações de DAEs (especialmente carbamazepina e valproato), e 14,5% ( $n = 105$ ) referiu escape de crises após a troca (carbamazepina, valproato e lamotrigina), especialmente no grupo de baixa escolaridade ( $p < 0,001$ ) e 12,2% ( $n = 88$ ) relatou aumento de eventos adversos nesta situação (carbamazepina, valproato e topiramato) (Figuras 2 a 4).



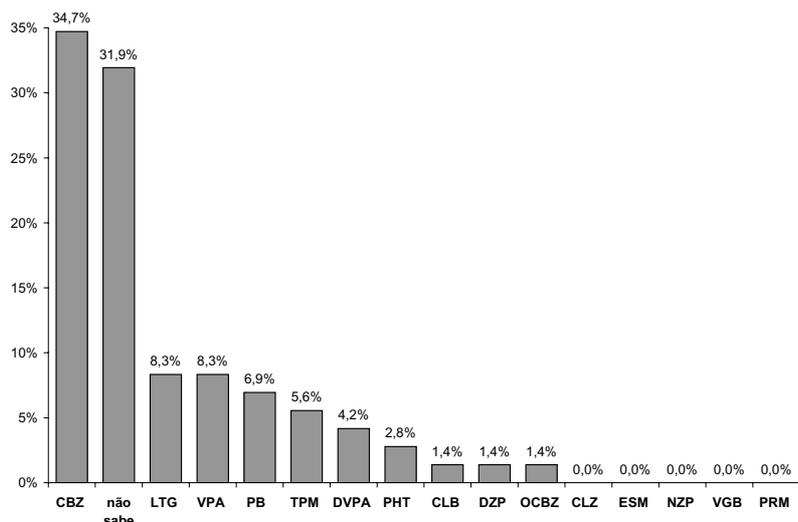
**Figura 1.** Distribuição das DAEs utilizadas pelas pessoas com epilepsia entrevistadas ( $n = 731$ ).

**Abreviaturas:** CBZ - carbamazepina; CLB - clobazam; CNZ - clonazepam; DAE - droga antiepiléptica; DVPA - divalproato de sódio; DZP - diazepam; ESM - etossuximida; LTG - lamotrigina; NZP - nitrazepam; OCBZ - oxcarbazepina; PB - fenobarbital; PHT - fenitoína; PRM - primidona; TPM - topiramato; VGB - vigabatrina; VPA - valproato de sódio.



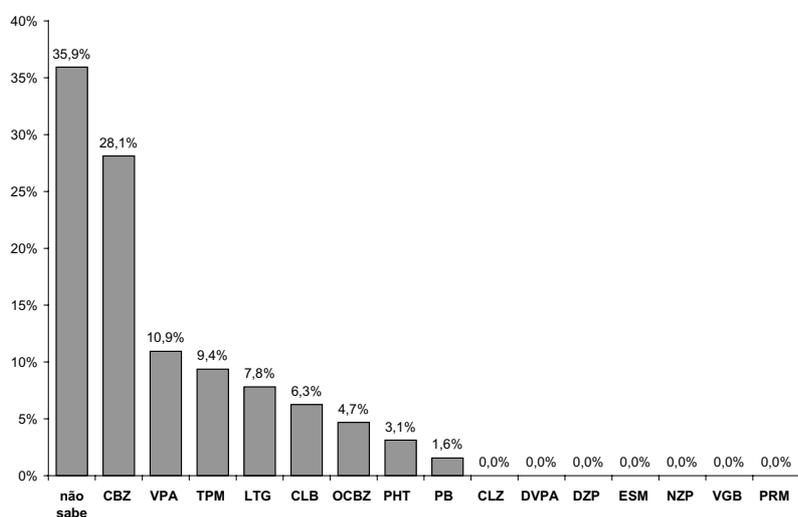
**Figura 2.** Distribuição das DAEs utilizadas pelas pessoas com epilepsia que relataram (25,6%,  $n = 185$ ) troca de formulações de DAEs no último ano.

**Abreviaturas:** CBZ - carbamazepina; CLB - clobazam; CNZ - clonazepam; DAE - droga antiepiléptica; DVPA - divalproato de sódio; DZP - diazepam; ESM - etossuximida; LTG - lamotrigina; NZP - nitrazepam; OCBZ - oxcarbazepina; PB - fenobarbital; PHT - fenitoína; PRM - primidona; TPM - topiramato; VGB - vigabatrina; VPA - valproato de sódio.



**Figura 3.** Distribuição das DAEs utilizadas pelas pessoas com epilepsia que relataram (14,5%, n=105) aumento do número de crises após troca de formulações no último ano.

**Abreviaturas:** CBZ - carbamazepina; CLB - clobazam; CNZ - clonazepam; DAE - droga antiepiléptica; DVPA - divalproato de sódio; DZP - diazepam; ESM - etossuximida; LTG - lamotrigina; NZP - nitrazepam; OCBZ - oxcarbazepina; PB - fenobarbital; PHT - fenitoína; PRM - primidona; TPM - topiramato; VGB - vigabatrina; VPA - valproato de sódio.



**Figura 4.** Distribuição das DAEs utilizadas pelas pessoas com epilepsia que relataram (12,2%, n=88) aumento de eventos adversos após troca de formulações no último ano.

**Abreviaturas:** CBZ - carbamazepina; CLB - clobazam; CNZ - clonazepam; DAE - droga antiepiléptica; DVPA - divalproato de sódio; DZP - diazepam; ESM - etossuximida; LTG - lamotrigina; NZP - nitrazepam; OCBZ - oxcarbazepina; PB - fenobarbital; PHT - fenitoína; PRM - primidona; TPM - topiramato; VGB - vigabatrina; VPA - valproato de sódio.

## DISCUSSÃO

No presente estudo observamos que a maioria das PCE entrevistadas era proveniente de classes econômicas menos favorecidas (D e E), com baixa escolaridade, e apresentava epilepsia há vários anos (tempo médio 17,5 anos), iniciada na infância ou adolescência, em uso de mais de uma DAE. Sessenta por cento dos entrevistados não conheciam os diferentes tipos de formulações de DAEs, sendo que PCE das classes A e B, principalmente do sexo feminino, apresentavam-se melhor informadas. Estes achados estão de acordo com os encontrados por Bertoldi et al. que observaram pequeno conhecimento no Brasil em relação às medicações genéricas, observando que a maioria dos entrevistados não sabia reconhecê-las, assim como suas propriedades.<sup>25</sup>

Apesar da qualidade das DAEs genéricas ser considerada semelhante quando comparada à das medicações de

referência por 67,5% dos entrevistados, 14,5%, referiu escape de crises após, especialmente no grupo de baixa escolaridade ( $p < 0,001$ ) e 12,2% relatou aumento de efeitos adversos nesta situação. O fato de a escolaridade influenciar mais que o nível sócio-econômico em relação ao relato de crises adicionais com a troca da formulação reflete provavelmente o maior grau de comprometimento neurológico desses indivíduos. Esses dados são semelhantes ao estudo europeu de Crawford et al (1996) que observaram que 29,5% das 177 PCE entrevistadas que trocaram a DAE de referência por genéricos apresentavam queixas após a troca, sendo validadas pelo médico em 1/3 dos casos, em que 11 e 12%, queixavam-se de intoxicação medicamentosa e crises, respectivamente.<sup>26</sup>

Em 2005 um estudo multicêntrico realizado no Reino Unido, Canadá, França, Alemanha e Espanha com um total de 1.409 entrevistas telefônicas (974 pacientes e 435 médicos) revelou que 58% dos pacientes se sentia

desconfortável em receber uma DAE genérica, sendo este valor ainda maior no Reino Unido (69%).<sup>27</sup> Nesse estudo também foi relatado por 85% das PCE que o custo deveria ser um fator de menor importância na seleção do tratamento da epilepsia, e 98%, referiu que a efetividade do tratamento deveria ser a principal preocupação quando se escolhe uma DAE. Setenta por cento dos médicos acreditavam que epilepsia é um exemplo de uma condição médica na qual a substituição universal de uma medicação de referência por genéricos sem direta aprovação médica é inaceitável.

Berg et al. em 2008 relataram os resultados de um estudo nos EUA com a utilização de questionários por *internet*, quando foram obtidos dados de 550 adultos que referiram ter epilepsia e 606 médicos que tratavam PCE; cerca de 2/3 dos médicos e 34% das PCE atribuíram a ocorrência de crises à substituição da medicação por DAEs genéricas. Nesse artigo a percepção da maioria dos médicos e das PCE foi contrária ao posicionamento do FDA (*Food and Drug Administration*), que assume que as DAEs genéricas têm a mesma eficácia e perfil de segurança de que as de referência.<sup>28</sup>

Das PCE entrevistadas em nosso grupo, somente 52,4% admitiu receber a mesma formulação de DAE prescrita por seu médico, geralmente por causa da troca da formulação disponível na farmácia pública. Observamos que a DAE mais frequentemente utilizada foi a carbamazepina e que também apresentou maior frequência de crises e eventos adversos após a troca de formulação. A freqüente troca de carbamazepina por genéricos nos EUA, apesar de prática pouco reconhecida pelos neurologistas, foi relatada por Wilner em 2004.<sup>29</sup> Este autor comparou a resposta a um questionário de 258 médicos da *American Epilepsy Society* e de 587 da *American Academy of Neurology* durante os encontros anuais com um banco de dados de notificação de troca de formulações de carbamazepina, observando que a percepção dos médicos (40% estimava troca em 30% dos pacientes) era muito inferior aos valores reais (68%).

Durante o encontro anual de 2007 da *American Epilepsy Society* foi discutida a utilização de genéricos em epilepsia, desde que testes farmacocinéticos não são sempre apropriados para drogas que tem absorção variável ou padrão farmacocinético não linear, vigilância clínica foi altamente recomendada quando se realiza troca das formulações. Nessa ocasião essa entidade declarou as seguintes recomendações: 1) prescrição de genéricos é adequada em pacientes com epilepsia recém-diagnosticada; 2) substituição é aceita naqueles em que as crises não estejam totalmente controladas e deve ser evitada nos livres de crises.<sup>30</sup>

A Liga Brasileira de Epilepsia manifestou recentemente seu posicionamento em relação às formulações de DAEs, considerando que a prescrição de medicamentos genéricos

é racional em pacientes com epilepsia recém-diagnosticada e que a substituição de medicamentos de marca, genéricos e similares pode ser justificada em pacientes que não estejam com as crises epiléticas completamente controladas, devendo ser evitada naqueles que estão livres de crises, e qualquer mudança de medicamentos deve ser avaliada pelo médico prescritor, que considerará as peculiaridades do tipo de epilepsia e do paciente.<sup>31</sup>

## CONCLUSÕES

O conhecimento de diferentes formulações de DAEs foi pequena entre as PCE entrevistadas pela Associação Brasileira de Epilepsia especialmente entre aquelas com menor grau de escolaridade e de classe sócio-econômica menos favorecida. Foi comum o recebimento de diferentes formulações de DAEs, sendo referido aparecimento de crises em alguns pacientes, principalmente naqueles de menor escolaridade, refletindo talvez, maior grau de comprometimento neurológico, e ainda, aumento de efeitos adversos por ocasião das trocas. Este fato deve alertar especialistas, sobretudo em países em desenvolvimento com limitações orçamentárias, nos quais medicações genéricas promovem grande impacto no tratamento de várias enfermidades, que drogas de índice terapêutico estreito, como algumas DAEs devem ser consideradas um grupo especial em relação a Políticas Públicas de Medicamentos Genéricos e Similares.

## AGRADECIMENTOS

À FAPESP e aos colaboradores Roger Walz, Priscila Freitas Lima, Marta Campestrini e Camilla Telemberg Sell.

## REFERÊNCIAS

1. Storpirtis S. Princípios de biodisponibilidade, bioequivalência, equivalência farmacêutica e terapêutica de medicamentos. In: Guilhoto LMFF, Storpirtis S. Formulações de Drogas Antiepiléticas. São Paulo: Casa Leitura Médica; 2009. No prelo.
2. Yacubian EMT. Medicamentos genéricos no tratamento das epilepsias. Uma reflexão. *J Epilepsy Clin Neurophysiol* 2007;13(3):127-30.
3. Bialer M. Generic products of antiepileptic drugs (AEDs): Is it an issue? *Epilepsia* 2007;48(10):1825-32.
4. 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.
5. Berg MJ. What's the problem with generic antiepileptic drugs? A call to action. *Neurology* 2007;68:1245-6.
6. Di Bonaventura C, Fattouch J, Fabbrini G, Manfredi M, Prencipe M, Giallonardo TA. Switching from branded to generic antiepileptic drugs as a confounding factor and unpredictable diagnostic pitfall in epilepsy management. *Epileptic Disord* 2007;9(4):465-6.
7. Heaney DC, Sander JW. Antiepileptic drugs: generic versus branded treatments. *Lancet Neurol* 2007; 6: 465-8.
8. Liow K, Barkley GL, Pollard JR, Harden CL, Bazil CW. The American Academy of Neurology. Position statement on the coverage of anticonvulsant drugs for the treatment of epilepsy. *Neurology* 2007;68(16):1249-50.
9. LeLorier J, Duh MS, Paradis PE, Latrémouille-Viau D, Lefebvre P, Manjunath R, Sheehy O. Economic impact of generic substitution of

- lamotrigine: projected costs in the US using findings in a Canadian setting. *Curr Med Res Opin* 2008;24(4):1069-81.
10. Privitera MD. Generic antiepileptic drugs: current controversies and future directions. *Epilepsy Curr* 2008;8(5):113-7
  11. Wolf P. Should newly diagnosed epilepsy be treated with generics? *Nat Clin Pract Neurol* 2008;4(4):176-7.
  12. Van Paesschen W, Hauman H, Lagae L. The use of generic medication in epilepsy: A review of potential issues and challenges. *European Journal of Paediatric Neurology* 2008;doi:10.1016/j.ejpn.2008.07.007.
  13. Berg MJ, Gross RA, Tomaszewski KJ, Zingaro WM, Haskins LS. Generic substitution in the treatment of epilepsy: case evidence of breakthrough seizures. *Neurology* 2008;71(7):525-30.
  14. Chen SS, Allen J, Oxley J, Richens A. Comparative bioavailability of phenytoin from generic formulations in the United Kingdom. *Epilepsia* 1982;23(2):149-52.
  15. Mikati M, Bassett N, Schachter S. Double-Blind randomized study comparing brand-name and generic phenytoin monotherapy. *Epilepsia* 1992;33(2):359-65.
  16. Tyrer JH, Eadie MJ, Sutherland JM, Hooper WD. Outbreak of anti-convulsant intoxication in an Australian city. *BMJ* 1970;4:271-3.
  17. Andermann F, Duh MS, Gosselin A, Paradis PE. Compulsory generic switching of antiepileptic drugs: high switchback rates to branded compounds compared with other drug classes. *Epilepsia* 2007;48(3):464-9.
  18. Duh MS, Andermann F, Paradis PE, Weiner J, Manjunath R, Crémieux PY. The economic consequences of generic substitution for antiepileptic drugs in a public payer setting: the case of lamotrigine. *Dis Manag* 2007;10(4):216-25.
  19. LeLorier J, Duh MS, Paradis PE, Lefebvre P, Weiner J, Manjunath R, Sheehy O. Clinical consequences of generic substitution of lamotrigine for patients with epilepsy. *Neurology* 2008;70(22):2179-86.
  20. Zachry Iii WM, Doan QD, Clewell JD, Smith BJ. Case-control analysis of ambulance, emergency room, or inpatient hospital events for epilepsy and antiepileptic drug formulation changes. *Epilepsia* 2008 Jun 26. [Epub ahead of print]. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01703.x
  21. Wolf P. Political campaigning in Denmark. *Epilepsia* 2007; 48(Suppl.7):6-7. (Abstract)
  22. Guilhoto LM, Alexandre V, Martins HH, Santos CM, Silva AR, Mesquita S, Castro A, Faveret E, Lin K, Masuko A, Yacubian EM. AES proceedings. Different formulations of antiepileptic drugs: is there a concern? *Epilepsia* 2008;49 (Suppl.7): 99. (Abstract)
  23. Guilhoto LM, Alexandre V, Martins HH, Santos CM, Silva AR, Mesquita S, Castro A, Faveret E, Lin K, Masuko A, Yacubian EM. Diferentes formulações de drogas antiepilépticas: há risco? Anais do XXIII Congresso Brasileiro de Neurologia e VIII Encontro Luso-brasileiro de Neurologia. Academia Brasileira de Neurologia, Belém, Ago 16-21, 2008. (Resumo).
  24. ABEP – Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa. Critério de Classificação Econômica Brasil. [http://www.abep.org/codigosguias/Criterio\\_Brasil\\_2008.pdf](http://www.abep.org/codigosguias/Criterio_Brasil_2008.pdf). Acesso em 15/02/2009.
  25. Bertoldi AD, Barros AJD, Hallal PC. Generic drugs in Brazil: known by many, used by few. *Cad. Saúde Pública Rio de Janeiro* 2005;21(6):1808-15.
  26. Crawford P, Hall WW, Chappell B, Collings J, Stewart A. Generic prescribing for epilepsy. Is it safe? *Seizure* 1996;5:1-5.
  27. Haskins LS, Tomaszewski KJ, Crawford P. Patient and physician reactions to generic antiepileptic substitution in the treatment of epilepsy. *Epilepsy Behav* 2005;7(1):98-105.
  28. Berg MJ, Gross RA, Haskins LS, Zingaro WM, Tomaszewski KJ. Generic substitution in the treatment of epilepsy: patient and physician perceptions. *Epilepsy Behav* 2008;13(4):693-9.
  29. Wilner AN. Therapeutic equivalency of generic antiepileptic drugs: results of a survey. *Epilepsy & Behavior* 2004(5):995-8.
  30. Gidal BE, Tomson T. Debate: Substitution of generic drugs in epilepsy: is there cause for concern? *Epilepsia* 2008;49(Suppl 9):56-62.
  31. Guerreiro CAM, Silvado CE, Yacubian EM, Cendes F, Costa JC, Teixeira W. Considerações e recomendações para o uso de formulações de drogas antiepilépticas. *J Epilepsy Clin Neurophysiol* 2008;14(3):129-33.

## APÊNDICE

### Questionário apresentado às Pessoas com Epilepsia

#### “PRODUTO FARMACÊUTICO INTERCAMBIÁVEL NO TRATAMENTO DAS EPILEPSIAS” (para pacientes e cuidadores)

Idade: ..... Sexo:  M  F  
 Escolaridade: ..... Profissão: ..... Estado Civil: .....  
 Local de atendimento: .....  
 Medicamentos atuais: .....

1 – Em que região do país você mora?

- Norte  
 Nordeste  
 Centro-Oeste  
 Sudeste  
 Sul

2 – Qual o tipo de seguro saúde você tem?

- Sistema Único de Saúde – SUS  
 Plano de saúde privado empresarial  
 Plano de saúde privado individual  
 Privado  
 Outro: .....

3 – Posse de Bens e Serviços (assinale se você possui e qual a quantidade dos seguintes itens em sua casa)

<input type="checkbox"/> Televisão em cores	0	1	2	3	4 ou +
<input type="checkbox"/> Rádio e/ou tocador de CD	0	1	2	3	4 ou +
<input type="checkbox"/> Banheiro	0	1	2	3	4 ou +
<input type="checkbox"/> Automóvel	0	1	2	3	4 ou +
<input type="checkbox"/> Empregada mensalista	0	1	2	3	4 ou +
<input type="checkbox"/> Aspirador de pó	0	1	2	3	4 ou +
<input type="checkbox"/> Máquina de lavar roupa	0	1	2	3	4 ou +
<input type="checkbox"/> Videocassete e/ou DVD	0	1	2	3	4 ou +
<input type="checkbox"/> Geladeira e/ou freezer	0	1	2	3	4 ou +
<input type="checkbox"/> Freezer	0	1	2	3	4 ou +
<input type="checkbox"/> Computador	0	1	2	3	4 ou +
<input type="checkbox"/> Internet	0	1	2	3	4 ou +
<input type="checkbox"/> Telefone	0	1	2	3	4 ou +

4 – Grau de Instrução do chefe de família

- Analfabeto / Primário incompleto  
 Primário completo / Ginásial incompleto  
 Ginásial completo / Colegial incompleto  
 Colegial completo / Superior incompleto  
 Superior completo  
 Pós-Graduação

5 – Em relação à denominação de equivalência, quais os tipos de remédios para epilepsia existem?

- De referência (original), similares, genéricos  
 De referência (original) e similares  
 De referência (original) e genéricos  
 De referência (original) apenas  
 Similares apenas  
 Genéricos apenas  
 Não sei

Todos os remédios têm um composto ou princípio ativo. Assim, perguntamos a você:

6 – Como é chamado o primeiro tipo de remédio fabricado de um determinado princípio ativo?

- Genérico  
 De referência ou original  
 Similar  
 Todas estão corretas  
 Não sei

7– Como é chamada a cópia do remédio de referência?

- Genérico  
 De referência ou original  
 Similar  
 Todas estão corretas  
 Não sei

8 – O que é um remédio genérico?

- Remédio do governo  
 Remédio melhor  
 Remédio pior  
 Remédio com ação semelhante ao de referência e mais barato, regulamentado pelo governo

**DROGAS ANTEPILEPTICAS TERAPEUTICAMENTE EQUIVALENTES**

**Informações básicas**

- **Medicamento de referência ou original:** Medicação que foi originalmente desenvolvida por um fabricante de remédios.
- **Medicamento genérico:** Medicamento bioequivalente ao medicamento de referência que pode ser fabricado por diversos laboratórios autorizados e leva o nome do princípio ativo original.
- **Medicamento similar:** Cópia do medicamento de referência que é vendido com um outro nome comercial e fabricado por outro laboratório.

Continuação do questionário

- 9 – Como você adquire o seu medicamento?
- Gratuitamente no posto de saúde
  - Compra a medicação em farmácia
- 10 – Qual o custo do remédio genérico em comparação ao de referência?
- Custa mais
  - Custa menos
  - Custa igual
  - Não sei
- 11 – Como é a qualidade dos remédios genéricos em comparação ao de referência?
- Melhor
  - Pior
  - A mesma qualidade
  - Não sei
- 12 – O que muda na embalagem do remédio genérico que a diferencia das medicações de referência?
- O nome é o do princípio ativo e não um nome comercial
  - Está escrito que o produto é genérico dentro de uma faixa amarela
  - Tem a letra “G” para indicar que o produto é genérico
  - Todas acima estão corretas
  - Não sei
- 13 – Você costuma tomar sempre a mesma marca do remédio para epilepsia prescrito por seu médico?
- Sim
  - Não
  - Não sei
- 14 – A farmácia do seu posto de saúde fornece o princípio ativo que o seu médico prescreve, porém com diferentes nomes ou de laboratórios fabricantes?
- Sim
  - Não
  - Não sei
- 15 – Você costuma adquirir o medicamento prescrito pelo seu médico, mas com nomes ou laboratórios diferentes?
- Sim
  - Não
  - Não sei
- Se “Sim”, qual o motivo: .....
- 16 – No último ano, você trocou alguma vez o nome de registro ou o laboratório fabricante do seu remédio para epilepsia?
- Sim
  - Não
  - Não sei
- Se “Sim”, especifique quais medicamentos foram trocados um pelo outro: .....
- 17 – No último ano, você apresentou alguma vez aumento de crises devido à mudança do remédio entre os de referência, genéricos e similares?
- Sim
  - Não
  - Não sei
- Se “Sim”, especifique quais: Remédio prescrito: ..... Remédio adquirido: .....
- 18 – No último ano, você apresentou alguma vez aumento de efeitos colaterais devido à mudança de remédio entre os de referência, genéricos e similares?
- Sim
  - Não
  - Não sei
- Se “Sim”, especifique quais: Remédio prescrito: ..... Remédio adquirido: .....

COMENTÁRIOS:

Associação Brasileira de Epilepsia agradece e convida a visitar o site: [www.epilepsiabrasil.org.br](http://www.epilepsiabrasil.org.br)