

Artigo Comentado

# Bioequivalência e Equivalência Terapêuticas do Uso de Anticonvulsivantes

Prof. Dr. Carlos Alberto Mantovani Guerreiro - CRM: SP 24764

# Bioequivalência e Equivalência Terapêuticas do Uso de Anticonvulsivantes

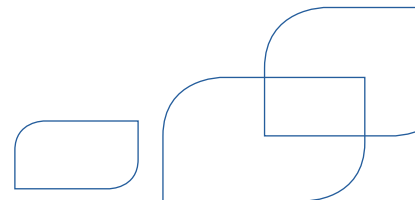
Resumo objetivo elaborado pelo Comitê de Redação Científica da SIIC com base no artigo original:

## Understanding Therapeutic Equivalence in Epilepsy

Autores: Sankar R, Glauser T

Instituição: David Geffen School of Medicine, Los Angeles, EUA

Fonte: CNS Spectrums 15(2):112-123, Fev 2010



*Os medicamentos genéricos estão estabelecidos na base da contenção de gastos em saúde e representam uma alternativa altamente econômica. No entanto, em um paciente adequadamente tratado para epilepsia, poderia ser preferível evitar a substituição, já que na decisão de redução de custos devem-se contrabalançar os potenciais gastos envolvidos com efeitos adversos e a perda do controle nas crises convulsivas.*

## Introdução

A substituição de um anticonvulsivante por outro é motivo de controvérsia. Os que defendem a substituição por formulações genéricas se fundamentam em motivos econômicos e na aprovação do *Food and Drug Administration* (FDA), enquanto os opositores dessa estratégia enfatizam as consequências adversas para os pacientes. Nesta revisão, os autores fazem uma avaliação completa dos resultados clínicos, com o objetivo de evitar as convulsões e os efeitos adversos dos tratamentos.

Com o surgimento dos anticonvulsivantes genéricos, algumas sociedades científicas têm se manifestado contrariamente à substituição sistemática com estes produtos, já que essa prática pode ser associada ao maior risco de convulsões nos pacientes com epilepsia. A substituição de um anticonvulsivante de referência por uma formulação genérica, assim como o processo inverso, pode expor os pacientes a maior risco de convulsões (por aumento ou redução da proporção absorvida) ou de sofrer efeitos adversos. As características físico-químicas próprias de alguns anticonvulsivantes podem induzir algumas dificuldades, do mesmo modo que as diferenças entre as propriedades farmacocinéticas que caracterizam as várias formulações.

Destaca-se que o produto escolhido pelo médico e pelo paciente deve ser utilizado sistematicamente; nesse contexto, todos os agentes envolvidos na assistência dos indivíduos com epilepsia (enfermeiros, hospitais, prestadores de serviços de saúde, indústrias farmacêuticas, entre outros) devem considerar as potenciais consequências da substituição da medicação anticonvulsivante.

## Bioequivalência e igualdade

Atualmente, o FDA aprova com rapidez o uso de produtos genéricos para satisfazer à necessidade dos pacientes e dos financiadores do sistema de saúde, na busca de opções terapêuticas mais econômicas. Os produtos genéricos se caracterizam pela inclusão de um mesmo componente farmacológico que está inserido nos fármacos de referência, em dose comparável. Adverte-se que todos os produtos

genéricos podem conter sais ou ésteres distintos para o princípio ativo, com diferenças químicas ou biológicas. De acordo com a legislação, as empresas farmacêuticas que procuram aprovação comercial de uma formulação genérica devem demonstrar dados sobre a bioequivalência com o produto de referência. Assim, os produtos bioequivalentes possuem ação terapêutica semelhante e, conseqüentemente, são intercambiáveis. Segundo a legislação norte-americana, a bioequivalência entre um produto genérico e um fármaco de referência deve ser estabelecida em estudos com voluntários sadios e se fundamenta na taxa (concentração plasmática máxima [C<sub>máx</sub>]) e na magnitude (área sob a curva [AUC]) com que o princípio ativo é absorvido. A bioequivalência é definida quando os intervalos de confiança (IC) de 90% do logaritmo dos quocientes de AUC e C<sub>máx</sub> da formulação genérica e do produto de referência estão entre 80% e 125%. No entanto, alguns profissionais questionam a extrapolação prática dessa definição de bioequivalência para os anticonvulsivantes. Os estudos de bioequivalência devem incluir entre 24 e 36 indivíduos sadios e se procura controlar a variabilidade interpessoal dos parâmetros farmacocinéticos. A amplitude do IC constitui, em parte, um marcador dessa variabilidade; a capacidade do produto genérico de atingir os critérios de bioequivalência poderia ser afetada pela presença de variações que superam a média de resposta desses indivíduos.

Embora o pressuposto de que a equivalência das propriedades farmacocinéticas leva à bioequivalência entre um produto genérico e o fármaco de referência, não se pode assumir que essa bioequivalência represente um perfil semelhante de eficácia ou de efeitos adversos. Mesmo dentro de parâmetros aceitos, a AUC e a C<sub>máx</sub> podem diferir discretamente entre o produto genérico e o fármaco de referência, com repercussões clínicas.

## Anticonvulsivantes e bioequivalência

Alguns dos conceitos relacionados à bioequivalência e à equivalência terapêutica entre as formulações genéricas e as originais dos anticonvulsivantes podem não ser corretos. Presume-se que os perfis farmacocinéticos da dose única e do estado de equilíbrio são semelhantes

em ambos os produtos, no contexto de uma forte correlação entre as variáveis farmacocinéticas de uma única dose e seus efeitos terapêuticos. Nesse sentido, postula-se que a diferença permitida na taxa de magnitude de absorção (IC 90% de -20% a +25% do fármaco de referência) não se associa a alterações nos resultados do tratamento.

Entretanto, a variabilidade dos parâmetros farmacocinéticos em indivíduos doentes pode ser superior à observada em voluntários sadios, como consequência de interações farmacológicas e de outros fatores relacionados à doença de base. Acrescente-se ainda que a baixa solubilidade em água, o baixo índice terapêutico e a farmacocinética não linear constituem parâmetros associados à reduzida biodisponibilidade; os anticonvulsivantes mais prescritos apresentam algumas dessas características e podem gerar interações significativas com outros agentes utilizados no tratamento da epilepsia. Assim, essas variáveis podem levar a modificações na biodisponibilidade com a alteração da formulação. Desse modo, não apenas os fatores próprios do paciente e da doença podem ter repercussões sobre a variabilidade do tratamento, mas também as variáveis relacionadas às propriedades físico-químicas dos anticonvulsivantes.

Além disso, os produtos genéricos apenas são comparados com os fármacos de referência, e não com outros genéricos. Assim, duas formulações podem ser bioequivalentes com o produto de referência e variar consideravelmente entre si, em termos de valores mínimos e máximos do intervalo terapêutico. A substituição entre formulações genéricas pode causar variabilidade maior que a observada com a alteração de um produto de referência por um genérico.

Como estão disponíveis diversas formulações genéricas para cada anticonvulsivante de referência, os pacientes podem receber um produto diferente a cada renovação de sua prescrição. Segundo os autores, a troca de um genérico por outro é a forma mais frequente de substituição entre fármacos, porém, em geral, o farmacêutico não alerta o paciente sobre as características distintas que esses produtos podem ter. Acrescente-se, ainda, a inadequada diferenciação visual entre as formulações genéricas, o que também pode causar problemas para os pacientes.

## Papel dos genéricos na epilepsia

Os fármacos genéricos estão relacionados à redução dos custos de cuidados médicos; assim, tanto o sistema de saúde quanto os seus financiadores promovem o uso desses produtos. Em pacientes com epilepsia, as metas do tratamento consistem em evitar crises convulsivas e os efeitos adversos do tratamento. A epilepsia é caracterizada por eventos paroxísticos, o que a difere de doenças como a hipertensão arterial ou o diabetes, nos quais os efeitos de alteração da dose atribuídos a modificações do tratamento podem ser avaliados pela medida da pressão arterial ou de parâmetros bioquímicos. Os resultados da variação no controle da epilepsia são “tudo ou nada”, o que se mede pela presença ou ausência de crises convulsivas.

Muitos pacientes controlam a doença com anticonvulsivantes com baixo índice terapêutico (carbamazepina ou fenitoína, entre outros), com mínima diferença entre a dose eficaz e a dose tóxica. A substituição do fármaco nesses pacientes pode alterar sua qualidade de vida (perda de produtividade ou independência) e aumentar o risco de crises convulsivas, efeitos adversos, internações hospitalares e mortalidade. Por isso, associações como a *American Academy of Neurology* (AAN) e a *Epilepsy Foundation* não recomendam substituir a formulação do anticonvulsivante de pacientes com controle adequado das convulsões, a menos que tanto o paciente como o profissional estejam bem cientes dos riscos e o médico considere essa alternativa aceitável.

A substituição consiste no uso de uma formulação diferente daquela administrada previamente, incluindo a troca de um produto genérico por outro, a troca de um produto de referência por um genérico e vice-versa. Entre os motivos para a substituição, mencionam-se a falta de disponibilidade do produto e a disposição dos financiadores da saúde em utilizar a formulação de menor custo. Embora a substituição seja uma prática frequente, muitos prestadores de saúde subestimam sua real proporção. A potencial repercussão dessa mudança, especialmente nos casos de fármacos com baixo índice terapêutico, tem sido motivo de diversos artigos de revisão. Do mesmo modo, a experiência clínica destaca as eventuais complicações dessa substituição. Tanto em estudos populacionais como em estudos de caso-controle, tem-se observado que a alteração da formulação, incluindo os casos sob os critérios de bioequivalência do FDA, pode desencadear aumento na incidência de crises convulsivas e efeitos adversos em pacientes com epilepsia. Em um estudo canadense, foram analisadas as bases de dados de indivíduos

com epilepsia antes e depois da disponibilidade de formulações genéricas de lamotrigina. Observou-se um aumento das reações adversas; mais da metade desses casos foi atribuída ao uso de genéricos e aproximadamente 50% desses eventos corresponderam à perda de controle das crises convulsivas. A maioria dos pacientes que voltaram a utilizar o fármaco de referência tinha como objetivo recuperar o controle das crises, o que foi possível em grande parte dos casos. Em outro estudo realizado no mesmo país, observou-se que os pacientes em uso de formulações genéricas de lamotrigina necessitaram com mais frequência de doses maiores ou da associação de outros anticonvulsivantes. Embora esses estudos tenham sido retrospectivos e abertos, eles sugerem que a substituição dos anticonvulsivantes mais recentes, como a lamotrigina, por formulações genéricas pode se associar a piores resultados, apesar de seu maior índice terapêutico e da semelhança farmacocinética dos genéricos com a formulação de referência.

## Outras variáveis

São conhecidas as limitações dos dados disponíveis, entre as quais se destaca o potencial viés contra os anticonvulsivantes genéricos. Ainda, os estudos não incluem, geralmente, um grupo controle, ou não comparam diretamente a incidência de crises convulsivas com o uso de formulações de referência e genéricas. Outros fatores práticos relacionados à substituição por genéricos compreendem a aderência terapêutica e as variáveis econômicas dos pacientes, assim como a possibilidade de confusão com a aparência diferente dos fármacos ou o surgimento de efeitos adversos não habituais. No contexto do tratamento da epilepsia, os autores afirmam que toda potencial economia de custos, por vezes pode ser superada pelos gastos adicionais com o tratamento de efeitos adversos ou com o insucesso terapêutico com o uso de formulações genéricas. Uma única crise convulsiva pode causar lesões, necessidade de internação hospitalar e, inclusive, óbito. Assim, postula-se que a substituição por uma formulação genérica por motivos econômicos pode não ser rentável em nível global.

Nesse sentido, assinala-se que, em esquemas terapêuticos complexos, fármacos com baixo índice terapêutico, com elevada probabilidade de interações farmacológicas e aqueles usados em pacientes com risco aumentado de efeitos adversos poderiam ser exceções para a substituição obrigatória por produtos genéricos. No caso de anticonvulsivantes, essa exceção por se fundamentar na premissa de

estabelecer e manter o controle das crises convulsivas na ausência de efeitos adversos inaceitáveis. A otimização da terapia da epilepsia é um desafio, pois o metabolismo dos anticonvulsivantes pode alterar a metabolização de outros fármacos utilizados concomitantemente para o tratamento de comorbidades. Acrescente-se que ainda não estão disponíveis biomarcadores simples que permitam avaliar se o esquema de tratamento anticonvulsivante está adequado. Uma única crise convulsiva pode se associar a repercussões importantes, desde o estigma social até o óbito.

Da mesma forma, as associações científicas são concordantes em que a substituição dos anticonvulsivantes por formulações genéricas precisa ser analisada cuidadosamente. A AAN tem assinalado que esses fármacos diferem de outros em diversos aspectos, motivo pelo qual os médicos deveriam ter total autonomia para prescrever um anticonvulsivante, tendo os pacientes acesso a todos os anticonvulsivantes disponíveis. A AAN recomenda ainda evitar a substituição por genéricos na farmácia sem o consentimento médico, com ênfase no fato de que, diferentemente de outras doenças, uma única crise convulsiva pode ter repercussões graves.

## Conclusões

O uso de genéricos de baixo custo é um componente estabelecido na dinâmica econômica do sistema de saúde e, em muitas ocasiões, representa a alternativa mais viável. Porém, em um paciente com epilepsia tratado adequadamente, a substituição por formulações genéricas é motivo de controvérsia. Essa opção deve ser evitada se não houver o consentimento do médico assistente, já que a decisão de reduzir os custos do tratamento com essa substituição deve considerar os potenciais gastos ocasionados pela ocorrência de efeitos adversos ou pela perda do controle das crises convulsivas. A partir da experiência canadense de substituição sistemática por formulações genéricas e dos dados de pesquisa do sistema de saúde norte-americano, foram obtidos registros importantes para os pacientes epiléticos, os médicos e os farmacêuticos. A monitorização contínua e os informes dirigidos aos profissionais de saúde permitem melhorar os conhecimentos, para a aplicação de critérios mais restritos para a definição de bioequivalência dos anticonvulsivantes e para a adoção de medidas mais precisas que garantam o tratamento farmacológico adequado a esses pacientes.

# ENTENDENDO EQUIVALÊNCIA TERAPÊUTICA EM EPILEPSIA

Prof. Dr. Carlos Alberto Mantovani Guerreiro

CRM: SP 24764

Professor Titular do Departamento de Neurologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP).

Os autores presidiram um grupo de colegas da *Leadership in Epilepsy, Advocacy and Development (LEAD) and LEAD Faculty*. Este último grupo é composto de um grande número de líderes de opinião na área de epilepsia. A publicação foi patrocinada pela *Ortho-McNeil Neurologics, Division of Ortho-McNeil-Janssen Pharmaceuticals, Inc.* Os membros do LEAD Faculty receberam honorários da *Ortho-McNeil Neurologics*.

### Pontos Principais do Artigo<sup>1</sup>

1. Embora a substituição de uma droga por outra seja crescentemente comum, as questões envolvendo a substituição de droga antiepiléptica (DAE) são complexas e controversas.
2. Bioequivalência definida pela *United States Food and Drug Administration* (agência FDA) não pode ser diretamente traduzida como equivalência terapêutica. Se a definição do FDA de bioequivalência para extensão e taxa de absorção de uma DAE pode ser considerada equivalente, na prática é controversa para alguns clínicos.
3. Excetuando DAEs e epilepsia, a substituição mandatória de genéricos é razoável. O grupo LEAD recomenda que qualquer mudança na formulação de DAE deveria somente ser permitida com consentimento informado do paciente e do médico.

### Ressaltando os mais relevantes aspectos apresentados

Apesar do FDA advogar a substituição de genéricos de DAE principalmente por razões econômicas o tema é controverso.

Tanto a Fundação de Epilepsia (EF- *Epilepsy Foundation*) como a Academia Americana de Neurologia (AAN-*American Academy of Neurology*) posicionaram-se com preocupação com relação à substituição compulsória em função do risco potencial de efeitos adversos e do ressurgimento de crises epiléticas.<sup>1</sup>

Nem todas as bioequivalências são iguais. Genéricos podem conter sal diferente do ingrediente ativo, com propriedades químicas e biológicas distintas do produto referência.<sup>1</sup>

A bioequivalência ocorre quando 90% do intervalo de confiança da taxa do log transformado do genérico em relação ao composto referência para a área sob a curva (ASC ou AUC) ou seja, pode haver uma variação de 80% a 125% na concentração máxima do princípio ativo de um

medicamento genérico para um de referência.<sup>2</sup> Muitos clínicos questionam este intervalo longo.

Tipicamente estudos de bioequivalência são realizados em 24-36 adultos saudáveis que recebem uma dose via oral da medicação e, se a concentração máxima estiver dentro dos padrões estabelecidos, assume-se a equivalência terapêutica. No entanto, nesses estudos não são observados aspectos que envolvem eficácia clínica e segurança dos produtos em teste, não sendo, então, suficientes para se avaliar se as mudanças de concentrações resultantes de trocas nas DAEs podem estar associadas a eventos adversos ou convulsões em pacientes epiléticos.<sup>1</sup>

### Preocupações com a bioequivalência com DAEs

Muitas DAEs têm baixa solubilidade em água, índice terapêutico estreito e farmacocinética não linear. Além disso, infere-se que, o que ocorre nos voluntários saudáveis também ocorre nos pacientes. Interações de drogas e outros fatores relacionados à doença podem ser importantes, tais como propriedades físico-químicas das DAEs.<sup>1,2</sup>

A variabilidade entre os genéricos pode ser grande. Duas formulações genéricas com bioequivalências estabelecidas podem variar consideravelmente na faixa do intervalo mais baixo e mais alto. Assim, se uma formulação genérica com menor biodisponibilidade do que a de marca é trocada por formulação com maior biodisponibilidade do que a de marca, um paciente médio pode experimentar um aumento no nível sérico. Ao contrário, se a substituição ocorre de alta biodisponibilidade para baixa biodisponibilidade do genérico pode levar a diminuição da biodisponibilidade. Segundo estudo do FDA, a diferença entre genérico e o referência para a ASCo-t foi de 3,47%. Como há muitos genéricos, na verdade a substituição de genérico por genérico é a mais frequente.<sup>1</sup>

É dito que o principal papel do genérico é reduzir o custo do sistema de saúde. O objetivo do tratamento medicamentoso das epilepsias é manter o paciente sem crises e sem efeitos adversos.<sup>2</sup>

Ao contrário de outras condições, tais como diabetes e hipertensão arterial, em que o efeito terapêutico pode ser monitorado com medidas laboratoriais ou com a pressão arterial, a epilepsia é um problema de “tudo ou nada”: ou as crises ocorrem ou não. Portanto, estes pacientes podem ter maior risco para efeitos adversos, recorrência

de crises, lesões, hospitalização ou morte. Em termos de qualidade de vida, os pacientes podem perder carteira de habilitação para dirigir ou a capacidade de viver produtivamente e independentemente.<sup>1</sup>

### **Quão frequente ocorre a substituição?**

A substituição geralmente inicia quando um farmacêutico fornece diferente formulação da prescrita ou de uso prévio: genérico por genérico, genérico por marca ou marca por genérico. Esta substituição ocorre por vários fatores: genérico de um fabricante específico não está disponível ou a farmácia mudou de fornecedor por estratégia comercial.

Uma auditoria independente estimou que a taxa de substituição das DAEs é de 68%.<sup>1</sup>

### **Resultados relatados por médicos e pacientes<sup>1</sup>**

Estudo realizado com 301 neurologistas americanos mostrou aumento de visitas a pronto socorro, hospitalização e de dias perdidos de trabalho em indivíduos utilizando genéricos quando comparados a DAEs de referência.

Um estudo canadense sobre a substituição de lamotrigina por genéricos levou não só a um aumento de efeitos adversos como em aproximadamente 50% da perda de controle de crises. A maioria dos pacientes voltou para o produto de marca. Em outro estudo canadense 12,9% voltaram para a lamotrigina de marca enquanto que em outros produtos prescritos (estatinas, inibidores de receptação de serotonina) a mudança de volta para o produto original foi de 1,5 a 2,9%.

### **Por que excluir as DAEs da substituição obrigatória?<sup>1</sup>**

As exceções para a substituição obrigatória por genéricos são drogas com regimes complexos, índices terapêuticos estreitos, ou alta probabilidade de interações, pacientes com risco particular de efeitos adversos e condições com resultados sérios. DAEs e epilepsia preenchem estes critérios.

Epilepsia pode ser considerada exceção para substituição obrigatória de genérico.

Associações e Sociedade de Epilepsia EF (*Epilepsy Foundation*, USA) recomendam extremo cuidado na substituição entre diferentes formulações pelo risco de crises.

A AAN opõe-se a substituição de DAEs genéricos sem a aprovação do profissional atendente:

- substituição de DAEs é problemática
- cuidadores deveriam ter completa autonomia na prescrição de DAEs
- pacientes deveriam ter acesso a todos os anticonvulsivantes
- nenhuma troca deveria ocorrer sem consentimento
- consentimento informado deve ser oferecido antes da mudança
- ao contrário de outras condições, uma simples crise pode ter consequências severas, desde perda da carteira de habilitação para dirigir, lesão e até mesmo morte, devido a mudança na dose fornecida.

Outros grupos como a *American Epilepsy Society* (AES), *National Institute for Health and Clinical Excellence*, organização independente na Grã-Bretanha, responsável por guias práticos e a Liga Internacional contra a Epilepsia (ILAE) tem se posicionado contra a substituição de DAEs sem a aprovação do profissional de saúde.

### **Conclusão**

O uso de produtos genéricos com menor custo é um componente estabelecido do custo de saúde e em muitas circunstâncias representa a opção mais custo-efetiva para o paciente. Entretanto, no que diz respeito a DAEs isto leva a importantes preocupações.

O corpo clínico do LEAD recomenda que qualquer mudança de formulação deveria ser somente permitida com consentimento informado do paciente e do médico.

### **Comentário crítico sobre artigos complementares mais recentes<sup>2</sup>:**

Krauss *et al.* (2011) avaliaram estudos de bioequivalência para aprovação de genéricos pelo FDA e simularam bioequivalência entre formulações de genéricos e referências entre 595 pares de genéricos para DAEs. Encontraram diferença na área sob a curva (ASC ou AUC) de mais de 15% em 17% dos pares e a concentração máxima (Cmax) diferiu de mais de 15% em 39% dos pares. Concluíram que mudanças entre produtos genéricos podem causar maiores mudanças nas concentrações plasmáticas do que substituição de produtos referências.

### **Comentário:**

Portanto, há claras evidências, não apenas relato de casos ou questionários de pacientes e médicos sobre o risco de problemas com substituição por genéricos e principalmente troca entre genéricos.

### **Como solucionar a questão da confiabilidade da bioequivalência?<sup>3</sup>**

Uma tentativa de aprimorar a questão da bioequivalência ocorreu na Dinamarca. Na Dinamarca, DAEs são designadas como drogas de Índice Terapêutico Estreito, e produtos genéricos devem ser mais rigorosos no intervalo de aceitação 90 a 111%. Também foi acordado excluir pacientes com intervalo terapêutico mais estreito da mudança. Para lamotrigina, este grupo foi definido por níveis plasmáticos acima de 30 umol/L.

### **Comentário:**

Apesar da tentativa de aumentar a rigidez com relação ao conceito de bioequivalência, não há dados confirmando esta proposta na prática clínica.

### **Transposição de dados de bioequivalência para a prática clínica:<sup>4</sup>**

As principais críticas com relação aos estudos de bioequivalência são: foram realizados em pessoas jovens e saudáveis, utilizando uma única dose, sem

uso de outras medicações que pudessem interagir. O controle das crises não é avaliado e nem os efeitos adversos. Pacientes em politerapia, lactentes, crianças, mulheres grávidas e idosos são muito diferentes daqueles observados nos testes de bioequivalência.

#### **Comentário:**

Estas são críticas bem conhecidas e quase unânimes entre os autores.

#### **Solução do FDA<sup>4</sup>**

Uma segunda abordagem está sendo realizada pelo FDA, por pressão do senado americano, através da realização de três estudos que avaliam a questão da bioequivalência, além dos estudos convencionais. Ao invés de dose única em voluntários normais, estes novos estudos empregarão métodos farmacocinéticos rigorosos em pessoas com epilepsia tomando DAEs associadamente. Dois dos três estudos serão em pacientes tomando medicação cronicamente. Para avaliar a troca de genérico por genérico, dois estudos usarão método

novo para testar dois genéricos um contra o outro, escolhendo propriedades farmacocinéticas de baixa versus alta biodisponibilidade no intervalo de 80 a 125%. Estes estudos pretendem estabelecer se há problemas no “mundo real” da troca de produtos.

#### **Comentário:**

Mesmo que este estudo mostre o percentual de pacientes que apresentam problemas com a substituição de DAEs genéricos ou não, há um problema adicional. Nos países em desenvolvimento, como o nosso, a monitorização das medicações nem sempre é satisfatória e pode trazer dificuldades próprias do nosso meio, na substituição de DAEs por genéricos e principalmente similares.

#### **Referências Bibliográficas:**

1. SANKAR, R. *et al.* Understanding therapeutic equivalence in epilepsy. *CNS Spectr*, 15(2): 112-23, 2010
2. KRAUSS, GL. *et al.* Assessing bioequivalence of generic antiepilepsy drugs. *Ann Neurol*, 70: 221-8, 2011.
3. WOLF, P *et al.* Political Campaign in Denmark. *Epilepsia*, 48(7): 6-7, 2007.
4. PRIVITERA, M. Generic substitution of antiepileptic drugs. What's a clinician to do?. *Neurol Clin Practice*, 3:161-3, 2013.

O **Dr. Carlos Alberto Mantovani Guerreiro** é graduado em Medicina pela Universidade de São Paulo (USP) e doutorado em Clínica Médica pela Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Atualmente é Professor Titular da Faculdade de Ciências Médicas - UNICAMP. Tem experiência na área de Medicina, com ênfase em Epilepsia e Neurofisiologia Clínica, com mais de 100 artigos publicados, sendo a maioria na área de neuro-psiquiatria, neurofisiologia e epilepsia.

