

Recomendaciones para la intercambiabilidad de **medicamentos antiepilépticos** **disponibles en Argentina**

~ Sonia A. N. Uema

~ Norma R. Sperandeo

Departamento de Ciencias Farmacéuticas
Facultad de Ciencias Químicas – Universidad Nacional de Córdoba

Título: Recomendaciones para la intercambiabilidad de medicamentos antiepilépticos disponibles en Argentina

Autores: Sonia A. N. Uema y Norma R. Sperandeo

Departamento de Ciencias Farmacéuticas, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba.

Fecha de publicación: abril de 2019.

50 páginas.

Córdoba. Argentina.

Diseño de tapa: Víctor Díaz

Imagen sin derecho de autor.



Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional
(CC BY-NC-SA 4.0)

Creative Commons

Prólogo

El presente trabajo pretende ser una guía práctica o material de consulta para analizar la sustitución de fármacos antiepilépticos en el contexto sanitario argentino. Está destinado a los profesionales del equipo de salud y, en particular, a los farmacéuticos y estudiantes avanzados de la Carrera de Farmacia.

Contamos con la colaboración de farmacéuticos de ámbitos asistenciales públicos y privados para priorizar los medicamentos más utilizados por los pacientes que ellos atienden a diario. De este modo, intentamos aportar información científica que les permita tomar decisiones clínicas en conjunto con otros especialistas y brindar asesoramiento a los pacientes o sus cuidadores.

El texto está organizado con una introducción general, recomendaciones para la sustitución farmacéutica, aspectos normativos y técnicos en Argentina, la metodología empleada en la búsqueda de publicaciones científicas actualizadas sobre el tema y, finalmente, hojas informativas para cada uno de los fármacos analizados.

Las fichas contienen datos puntuales sobre los fármacos y una síntesis de la información científica hallada en las publicaciones, en lenguaje ameno (simplificado) para facilitar una ágil lectura, evitando los tecnicismos y aportando las fuentes consultadas, en caso de requerirlas. Esto permite recuperar la bibliografía y profundizar en detalles y contenidos específicos para quienes así lo necesiten.

Agradecimientos

A los farmacéuticos del Servicio de Farmacia de la Unión de Educadores de la Provincia de Córdoba (UEPC), a las Farm. Esp. María Laura Seguro, Liliana Bessone (Hospital Arturo Umberto Illia, Alta Gracia) y Patricia Sierra (Dirección de Jurisdicción Farmacia, Ministerio de Salud de la Pcia. de Córdoba) por su participación desinteresada como informantes clave.

A SECYT-UNC por la financiación del proyecto de investigación en el que se enmarca la elaboración de este material de consulta -a través de un subsidio- y al Departamento de Ciencias Farmacéuticas, FCQ-UNC, por ser el ámbito de ejecución del proyecto.

Al CIME-FCQ-UNC (Centro de Información de Medicamentos) por la información aportada para las fichas de los fármacos antiepilépticos.

Dra. Sonia A. N. Uema
Docente-investigadora
Departamento de Ciencias Farmacéuticas
CIME (Centro de Información de Medicamentos)
Facultad de Ciencias Químicas
Universidad Nacional de Córdoba
suema@fcq.unc.edu.ar
sonia.uema@unc.edu.ar

Dra. Norma R. Sperandeo
Docente-investigadora
Departamento de Ciencias Farmacéuticas
Facultad de Ciencias Químicas
Universidad Nacional de Córdoba
nrscor@fcq.unc.edu.ar
norma.sperandeo@unc.edu.ar

Índice general

INTRODUCCIÓN	1
Intercambiabilidad de medicamentos antiepilépticos: categorización de FAE y principios para la sustitución farmacéutica	4
ALGUNOS PRINCIPIOS PARA LA SUSTITUCIÓN FARMACÉUTICA DE MEDICAMENTOS ANTIEPILÉPTICOS	5
Sustitución farmacéutica de FAE disponibles en Argentina: aspectos metodológicos de búsqueda y selección de fuentes secundarias	6
Fuentes secundarias empleadas para las búsquedas de información sobre medicamentos	10
Hoja modelo de recomendaciones y especificaciones por IFA	11
ESPECIFICACIONES Y RECOMENDACIONES POR FAE	12
REFERENCIAS	46

INTRODUCCIÓN

Los fármacos antiepilépticos (FAE) son un grupo heterogéneo de compuestos con respecto a estructura química, mecanismo de acción e indicaciones.

Durante las últimas décadas, el vencimiento de las patentes de muchos FAE ha conducido a la aparición de formulaciones genéricas para varios de estos. Por ello, en muchos países, para el tratamiento de la epilepsia -como en otras áreas de la farmacoterapia- se recurre a la utilización de medicamentos antiepilépticos genéricos.

Un supuesto fundamental para la utilización de un medicamento antiepiléptico genérico es que este es bioequivalente al producto original o innovador -también denominado “de marca” en los países que tienen medicamentos genéricos- y que brinda un efecto terapéutico similar al de este. Por lo tanto, ambos productos se pueden utilizar indistintamente (Bialer, 2007).

A pesar de que internacionalmente se acepta que los medicamentos genéricos son intercambiables si demuestran equivalencia terapéutica mediante estudios de bioequivalencia *in vivo*, principalmente, la disponibilidad de medicamentos antiepilépticos genéricos ha generado serias dudas y controversias respecto a su eficacia, seguridad, calidad e intercambiabilidad, las cuales aún no se han resuelto definitivamente. Así, la prescripción de medicamentos genéricos bioequivalentes para pacientes con epilepsia es un problema para el cual no hay aún consenso (Bramley, 2014).

Nuestro país no escapa a la problemática de la intercambiabilidad de medicamentos antiepilépticos que contienen el mismo FAE, en igual dosis, igual forma farmacéutica y vía de administración. Pero, a diferencia de lo que ocurre en otros países, no existen formulaciones genéricas de FAE, porque **en nuestro país no existe la figura del medicamento genérico**.

La falta de armonización en la definición del medicamento genérico es una problemática en América Latina. Existe una diversidad de definiciones -o su ausencia- en los países de la región (OPS, 2011).

En lugar de medicamento genérico, la Organización Mundial de la Salud (OMS) utiliza el término “producto farmacéutico multifuente” y lo define como *un equivalente farmacéutico o una alternativa farmacéutica que puede o no ser equivalente terapéutico. Los productos farmacéuticos multifuente que son equivalentes terapéuticos son considerados intercambiables* (OPS, 2011).

A este respecto, cabe recordar que, **en Argentina**, están vigentes las definiciones de producto similar, equivalentes farmacéuticos, alternativas farmacéuticas, alternativas terapéuticas y equivalentes terapéuticos, pero **no existen los medicamentos genéricos**. Además, todas las especialidades farmacéuticas se registran como especialidades únicas: con una determinada forma farmacéutica, potencia o concentración, presentación comercial o tamaño de envase (unidades o volumen) y poseen un nombre comercial o de marca, aunque este sea el nombre genérico (o la denominación común argentina, DCA) seguido del fabricante (nombre del laboratorio productor).

En la Tabla 1 se presentan definiciones de las categorías de medicamentos antes mencionadas, situaciones de sustitución posibles y ejemplos ilustrativos de cada una.

Tabla 1. Categorías de medicamentos, situaciones de sustitución y ejemplos.

Categoría	Concepto	Ejemplo
Alternativas farmacéuticas <i>Solo pueden ser sustituidos si se modifica la receta (cambio de prescripción).</i>	Medicamentos con los mismos IFA y vía de administración, pero no necesariamente misma forma farmacéutica, concentración, potencia, sales, ésteres o complejos.	Diferentes versiones de amoxicilina: en cápsulas (500 mg) y en suspensión (250 mg / 5 ml). Diferentes sales de diclofenac en comprimidos: sódico y potásico.
Equivalentes farmacéuticos <i>Pueden ser sustituidos por el fármaco (sustitución farmacéutica) con el consentimiento del paciente.</i>	Medicamentos con los mismos IFA, cantidad, forma farmacéutica y vía de administración. No tienen necesariamente el mismo aspecto (color, tamaño, etc.), excipientes o proceso de elaboración.	Diferentes marcas de omeprazol 20 mg en cápsulas por vía oral.
Productos similares <i>Pueden ser sustituidos por el fármaco (sustitución farmacéutica) con el consentimiento del paciente.</i>	Equivalentes farmacéuticos con las mismas indicaciones, contraindicaciones, precauciones, advertencias, reacciones adversas, pruebas de disolución y otros datos correlativos semejantes al producto registrado en el país o los países de los Anexos del Dec. PEN 150/1992, pudiendo diferir en tamaño y forma, excipientes, período de vida útil y envase primario. ¹	(ídem equivalentes farmacéuticos)
Alternativas terapéuticas <i>Solo pueden ser sustituidos si se modifica la receta (cambio de prescripción)².</i>	Medicamentos del mismo grupo farmacológico, que cumplen igual función y pueden ser reemplazados según el criterio del prescriptor (médico u odontólogo).	Diferentes inhibidores de la bomba de protones (IBP): omeprazol, pantoprazol y otros.
Equivalentes terapéuticos <i>Pueden ser sustituidos por el fármaco con el consentimiento del paciente³.</i>	Equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas que han demostrado equivalencia terapéutica a través de estudios apropiados de bioequivalencia, farmacodinámicos, clínicos o <i>in-vitro</i> .	Diferentes marcas de un mismo IFA incluido en listados de medicamentos con resultados aceptables de biodisponibilidad y bioequivalencia de la ANMAT (ver p. 9).

IFA: ingrediente farmacéutico activo; ANMAT: Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica.

¹ Disposición ANMAT 3185/1999 y Anexos I y II (países de alta vigilancia sanitaria) del Dec. PEN 150/1992.

² El fármaco no puede realizar *sustitución terapéutica*.

³ En Argentina está vigente la *sustitución condicionada*, la cual implica que hay medicamentos que no debieran sustituirse aunque tengan *equivalencia terapéutica* (p. ej: inmunosupresores).

Fuente: adaptado de Mazzieri MR, Uema SAN, Correa Salde VA, Solá NH. Continuidad de tratamientos crónicos en emergencias y desastres. Importancia de la información sobre medicamentos. Informe CIME, FCQ-UNC; marzo de 2015. Disponible en: <http://www.fcq.unc.edu.ar/node/413>

La Ley Nacional 25649 -reglamentada en 2003- que suele considerarse como la “Ley de genéricos” (sic) en Argentina es, en realidad, la **Ley de promoción de la utilización de medicamentos por su nombre genérico**. Esta promueve el uso del nombre genérico o la DCA de los medicamentos en toda la cadena terapéutica: desde la prescripción, los procesos de adquisición y distribución, la dispensación y hasta el uso del medicamento propiamente

dicho (administración y consumo). La norma obliga a prescribir por nombre genérico del/de los ingrediente/s farmacéutico/s activo/s (IFA) a médicos y odontólogos, y a los farmacéuticos a realizar una dispensación informada sobre los productos similares/multifuentes disponibles -definidos como equivalentes farmacéuticos o equivalentes terapéuticos-, para que el paciente/usuario decida sobre la especialidad farmacéutica (nombre comercial o marca del medicamento). Los farmacéuticos pueden legalmente proponer y realizar una sustitución farmacéutica, con el consentimiento del paciente.

Corresponde aclarar que los productos similares (Tabla 1), al igual que los multifuente, pueden o no ser equivalentes terapéuticos. En nuestro país existen medicamentos similares (especialidades medicinales) con bioequivalencia demostrada ante la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), entre ellos varios conteniendo FAE. La información oficial se encuentra en la página web de la ANMAT (ver p. 8 y 9).

Los beneficios económicos de cambiar a tratamientos menos costosos son los factores más obvios para sustituir por medicamentos antiepilépticos genéricos/multifuentes. Si bien la prescripción de dichos medicamentos puede mejorar la seguridad de los tratamientos, debido a la coherencia de la prescripción por nombre genérico -la cual evita la confusión de múltiples marcas-, hay cierta oposición al intercambio de medicamentos antiepilépticos originales/innovadores por “genéricos” (en los países que legalmente los consideran) o equivalentes terapéuticos, debido a preocupaciones sobre las inequivalencias *in vivo* entre ellos. Esto puede deberse, en parte, a la escasez de publicaciones que aborden un rango amplio de hallazgos sobre los riesgos que implican las sustituciones. Por ejemplo: el incremento de convulsiones se ha relacionado con variaciones naturales de la enfermedad, baja adherencia al tratamiento, estado nutricional, estrés, tanto como a cambios entre productos que pueden presentar diferencias de biodisponibilidad o farmacocinética (Bramley, 2014).

Además, cabe recordar que las regulaciones actuales exigen que los medicamentos “genéricos” y algunos similares (como en el caso de nuestro país) demuestren bioequivalencia *in vivo* respecto de un comparador (producto innovador o de referencia) pero no entre sí (Perucca, 2016). Por ello, el intercambio entre antiepilépticos genéricos/similares puede ser más problemático que el intercambio entre un innovador y un genérico/similar bioequivalente.

Las consecuencias de crisis epilépticas intercurrentes, debidas a la sustitución de especialidades medicinales en pacientes previamente estables, pueden ser costosas y tener un efecto nocivo en su salud, independencia, estilo de vida y capacidad para conducir (Bramley, 2014). En este sentido y a nivel internacional, se considera que se podrían evitar los potenciales riesgos de las sustituciones “genéricas” si los pacientes epilépticos fuesen tratados con medicamentos genéricos -con estudios de bioequivalencia *in vivo*- desde el comienzo del tratamiento (Jankovic y Ristic, 2015; Kesselheim et al., 2016; Perucca, 2016).

Intercambiabilidad de medicamentos antiepilépticos: categorización de FAE y principios para la sustitución farmacéutica

Respecto de la intercambiabilidad de los medicamentos antiepilépticos “genéricos”, el Subgrupo de Medicamentos Genéricos del Grupo de Apoyo del Mercado Farmacéutico británico compiló un documento que proporcionó algunos consejos relevantes sobre la seguridad y la conveniencia de intercambiar entre marcas y formulaciones genéricas de varios FAE (Bramley, 2014).

El mencionado documento también incorporó hallazgos de la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios (MHRA por sus siglas en inglés) del Reino Unido, la cual encontró que los problemas relacionados con pequeñas diferencias en la biodisponibilidad de productos de diferentes fabricantes (o especialidades farmacéuticas de marca y genéricos) son motivo de preocupación para algunos FAE, pero no para otros que tienen un índice terapéutico más amplio o alta solubilidad y alta permeabilidad. En términos generales, la MHRA identificó tres grupos de FAE (Tabla 2) con respecto a las preocupaciones de riesgo potencial relacionado con la intercambiabilidad entre productos de marcas y “genéricos”, basándose en datos de índices terapéuticos, solubilidad y permeabilidad (Bramley, 2014).

Tabla 2. Categorización de FAE por riesgo para la sustitución genérica según la MHRA.

Categoría	Características/recomendación
1- FAE con preocupaciones definidas para la Sustitución	Necesitan prescripción específica, suministro y medidas de dispensación para garantizar el suministro constante de un producto en particular (solo para tratamiento de epilepsia no para dolor neuropático u otras indicaciones). El producto puede ser de marca (innovador), genérico o multifuente. Se debe asegurar que el paciente sea mantenido en la misma especialidad farmacéutica.
2- FAE con preocupaciones posibles para la sustitución	La necesidad de suministro continuo de un producto específico debería basarse en el juicio clínico y la consulta con el paciente o su cuidador, teniendo en cuenta factores tales como frecuencia de crisis e historial de tratamiento.
3- FAE con preocupaciones poco probables para la sustitución	Usualmente no es necesario asegurar que los pacientes se mantengan en un determinado producto, a menos que haya preocupaciones específicas como la ansiedad del paciente, riesgo de confusión o errores de dosificación.

Fuente: adaptado de Bramley (2014).

Además de los FAE, para realizar una sustitución farmacéutica de medicamentos antiepilépticos, se debe tener en cuenta que no todos los pacientes epilépticos pueden ser intercambiados de una especialidad a otra.

Sobre la base de la categorización de la MHRA, se elaboraron algunos principios para la sustitución de medicamentos antiepilépticos (Bramley, 2014). Dado que estos principios son útiles y válidos en nuestro entorno, consideramos importante adaptarlos al contexto argentino -salvando las diferencias normativas y conceptuales ya comentadas- por lo que se presentan en la siguiente página.

ALGUNOS PRINCIPIOS PARA LA SUSTITUCIÓN FARMACÉUTICA DE MEDICAMENTOS ANTIEPILÉPTICOS

- La sustitución de un medicamento de innovador o de referencia conteniendo un fármaco antiepiléptico (FAE) solo se debe considerar cuando existe una situación clínica, logística o un beneficio económico para el intercambio. Los riesgos involucrados en la intercambiabilidad de especialidades medicinales antiepilépticas con un mismo ingrediente farmacéutico activo (IFA) deben ser atenuados en la medida de lo posible.
- Se debe preguntar a los pacientes si han experimentado problemas anteriormente al cambiar un producto de marca en particular por un medicamento multifuente/similar, o si el médico les ha dicho que no deben cambiar el producto de marca habitual por un medicamento similar intercambiable.
- Se debe alentar a los pacientes a participar en su propia atención médica, con decisiones tomadas en conjunto con los profesionales médicos, en lugar de solo por los médicos. Por ello, a los pacientes se les debe preguntar su punto de vista sobre el intercambio de medicamentos después de haberles informado de los beneficios y riesgos de dicho intercambio.
- Los pacientes no deben ser cambiados rutinariamente de especialidades farmacéuticas sin su consentimiento **a menos que sea necesario un tratamiento urgente**. *Si es probable que haya una demora para obtener el producto que utiliza el paciente habitualmente, es más seguro administrar un producto similar intercambiable (con estudios de bioequivalencia) que perder una dosis.*
- Los productos de liberación sostenida o modificada presentan un mayor riesgo para la intercambiabilidad y no deberían ser considerados intercambiables (ver recomendaciones específicas referidas a FAE y sus productos, p. 13 y siguientes).
- Los pacientes con convulsiones altamente lábiles que estén controlados con una dada especialidad farmacéutica no deben cambiarla. Deben mantenerse en su producto habitual.
- Los pacientes con control óptimo de las convulsiones (es decir, sin convulsiones o con frecuencia de ataques marcadamente reducida) con un producto de marca –innovador o de referencia- no deben cambiar a un producto similar intercambiable: deben ser mantenidos en su *producto habitual* (especialidad medicinal particular). Esto es de mayor importancia cuando hay un historial de buen control de las convulsiones y cuando la recurrencia de un ataque podría conducir a daños socioeconómicos importantes (p. ej: la pérdida de una licencia de conducir).
- Si ha habido una pérdida reciente del control de las convulsiones y se deben administrar antiepilépticos adicionales, incluso para aquellos FAE los que no se recomienda la intercambiabilidad entre productos innovadores o de referencia y similares/multifuentes, ya que se *inicia el tratamiento con un nuevo FAE*, se puede administrar una versión similar si se considera apropiado.
- Los pacientes con alergias a ciertos excipientes solo deben cambiar una especialidad medicinal por un similar/multifuente si se sabe que este último no contiene dichos ingredientes.
- Los pacientes epilépticos con una dieta cetogénica no deben cambiar a productos similares/multifuentes a menos que el equipo de atención médica del paciente haya revisado los excipientes y acordado el intercambio, ya que el contenido de carbohidratos puede no ser igual en diferentes especialidades farmacéuticas
- Cuando los FAE se usan para el tratamiento de otras enfermedades que no sean la epilepsia, en general, los pequeños cambios en las dosis y su farmacocinética no tienen consecuencias significativas. Por ello, es improbable que la sustitución de un producto innovador o de referencia por un medicamento multifuente/similar cause problemas.

En síntesis:

En nuestro país, los pacientes epilépticos considerados como adecuados para intercambiar un producto innovador o de referencia por uno similar/multifuentes son aquellos que:

- i- concuerdan en probar una versión similar;
- ii- van a utilizar un medicamento antiepiléptico similar bioequivalente que es mucho más barato que el producto innovador (original) o de referencia;
- iii- no presentan contraindicaciones para la sustitución farmacéutica tales como sensibilidad a pequeños cambios de dosis, intentos fallidos de intercambio previos, productos de liberación modificada, buen control de las convulsiones con el medicamento habitual, consecuencias graves en las convulsiones por el intercambio (p. ej: pérdida de licencia de conducir), estar en una dieta cetogénica, o tener alergias a los excipientes de la versión similar/multifuentes.

Sustitución farmacéutica de FAE disponibles en Argentina: aspectos metodológicos de búsqueda y selección de fuentes secundarias

Tras consultar varias fuentes bibliográficas y atendiendo a la disponibilidad de medicamentos antiepilépticos en Argentina (Vademécum Nacional de Medicamentos, sitio web de ANMAT), se seleccionaron veinte FAE, los cuales comprenden tanto FAE clásicos como nuevos (Tabla 3).

Tabla 3. Fármacos antiepilépticos disponibles en Argentina, actualizado a 2018.

1. Carbamazepina	11. Levetiracetam
2. Clobazam	12. Oxcarbazepina
3. Clonazepam	13. Perampanel
4. Eslicarbazepina	14. Pregabalina
5. Etosuximida	15. Primidona*
6. Fenitoína	16. Rufinamida
7. Fenobarbital	17. Topiramato
8. Gabapentina	18. Valproato (ácido valproico y sus sales)
9. Lacosamida	19. Vigabatrin
10. Lamotrigina	20. Zonisamida

*Sus productos están discontinuados: se encuentra en el listado de la ANMAT de "faltante de medicamentos" de enero de 2016. Actualmente no está disponible en Argentina (no se encuentra en el Vademécum Nacional de Medicamentos ANMAT, acceso noviembre 2018).

Fuente: Vademécum Nacional de Medicamentos (ANMAT) sitio web (acceso: septiembre de 2018)

Posteriormente, se consultó a informantes clave de diferentes ámbitos asistenciales - de farmacias comunitaria u hospitalaria, públicas o privadas- de la Provincia de Córdoba (Argentina) con el fin de establecer una prioridad en la búsqueda de datos bibliográficos que pudieran ser relevantes para elaborar recomendaciones sobre la intercambiabilidad de los FAE disponibles en nuestro país. En función de las respuestas de los informantes clave, se determinaron, de los 20 FAE de la Tabla 3, los que más se utilizan en la Provincia de Córdoba (Tabla 4). Por ello, a fin de conocer el número de especialidades medicinales disponibles para los 14 FAE, se hizo un relevamiento en el Vademécum Nacional de Medicamentos (septiembre de 2018). Dicho relevamiento arrojó que existen 519 especialidades medicinales diferentes para los 14 FAE. De ellas, 517 contienen un único FAE y 2 son combinaciones de FAE, como se indica en la Tabla 4.

Cabe señalar que 8 de los 14 FAE de la Tabla 4 están incluidos en el listado de IFA cuyas especialidades farmacéuticas para la vía oral deben demostrar equivalencia terapéutica mediante estudios de bioequivalencia *in vivo* (ANMAT, 2018). Es así que algunas especialidades medicinales de dichos FAE han demostrado bioequivalencia (en concordancia con las pautas internacionales vigentes para su determinación y dictamen) frente a productos de referencia establecidos por la ANMAT, en el marco de la Disposición ANMAT 3185/1999 con sus modificatorias y normas complementarias. En la Tabla 5, se detallan las normativas vinculadas al requerimiento de estudios de bioequivalencia para estos 8 FAE (acceso: noviembre 2018).

Tabla 4. FAE más utilizados en la Provincia de Córdoba y cantidad de especialidades medicinales disponibles en Argentina para cada uno de ellos.

FAE	Cantidad de especialidades medicinales
1. Carbamazepina*	19
2. Clobazam	2
3. Clonazepam	127
4. Etosuximida*	2
5. Fenitoína*	20 (+ 2 combinaciones)**
6. Fenobarbital	18 (+ 2 combinaciones)**
7. Gabapentina	39
8. Lamotrigina*	33
9. Levetiracetam*	38
10. Oxcarbazepina*	16
11. Pregabalina	142
12. Topiramato*	29
13. Valproato (ácido valproico y sus sales)*	31
14. Vigabatrina	1

*FAE con estudios de bioequivalencia realizados (listados ANMAT hasta abril 2018)

** Combinaciones fenobarbital-fenitoína

Fuente: Vademécum Nacional de Medicamentos (ANMAT) sitio web (acceso: septiembre de 2018)

Tabla 5. Normativas vinculadas a requerimiento de estudios de bioequivalencia para fármacos antiepilépticos (FAE) comercializados en Argentina.

FAE*	Normativas
Carbamazepina	Disposición ANMAT N° 3185/1999 Disposición ANMAT N° 2807/2002
Etosuximida	Disposición ANMAT N° 3185/1999 Disposición ANMAT N° 4290/2002
Fenitoína	Disposición ANMAT N° 3185/1999 Disposición ANMAT N° 4290/2002 Disposición ANMAT N° 5318/2002
Lamotrigina	Disposición ANMAT N° 3113/2010
Levetiracetam	Disposición ANMAT N° 4788/2012
Oxcarbazepina	Disposición ANMAT N° 3185/1999 Disposición ANMAT N° 2807/2002
Topiramato	Disposición ANMAT N° 3113/2010
Valproato (ácido valproico y sus sales)	Disposición ANMAT N° 3185/1999 Disposición ANMAT N° 2807/2002

*FAE con estudios de bioequivalencia realizados (listados ANMAT hasta abril 2018).

Fuente: sitio web de ANMAT (acceso: noviembre de 2018)

Dado que los FAE son uno de los grupos prioritarios para estudios de bioequivalencia *in vivo*, se recomienda consultar los listados de especialidades medicinales con estudios de bioequivalencia aprobados por la ANMAT (ver cuadro).

Listados de Especialidades Medicinales comercializadas con Bioequivalencia demostrada (actualizados al 24/04/18)*

- IFA incluidos en Disposición ANMAT N° 3185/99 (Alto Riesgo Sanitario): http://www.anmat.gov.ar/listados/Alto_Riesgo_Sanitario.pdf
- IFA incluidos en Disposición ANMAT N° 3113/10 (Anticonvulsivantes): <http://www.anmat.gov.ar/listados/Anticonvulsivantes.pdf>
- IFA incluidos en Disposiciones ANMAT N° 4788/12 y N° 9222/17 (Riesgo Significativo/Usos Críticos): http://www.anmat.gov.ar/listados/Riesgo_Significativo-Usos_Criticos.pdf

*Acceso noviembre de 2018: <http://www.anmat.gov.ar/Medicamentos/Medicamentos.asp>

Fuentes secundarias empleadas para las búsquedas de información sobre medicamentos

Para fundamentar o dar soporte a las recomendaciones de sustitución o no de un FAE por un medicamento similar o multifuente, además de consultar los listados de medicamentos con bioequivalencia demostrada en Argentina, se revisaron publicaciones científicas partiendo de fuentes secundarias de información. Se realizaron búsquedas avanzadas empleando palabras clave y operadores booleanos, abarcando un período de 10 años, aunque se hizo hincapié en las publicaciones más recientes (últimos 5 años).

Años comprendidos: 2008-2018

Se emplearon las fuentes secundarias que se detallan a continuación, con la mención de las partes de la publicación donde aplican las palabras clave y los respectivos enlaces.

- OPS-OMS (BVS): título/resumen/asunto
Portal Regional de la BVS, Biblioteca Virtual de Salud, BIREME - OPAS - OMS
<http://bvsalud.org/es/>
- Science Direct: *title/abstract/keywords*
ScienceDirect®, Elsevier B.V.
<https://www.sciencedirect.com/>
- Medline/PubMed: *title/abstract*
Pubmed, National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

Palabras clave utilizadas y operadores booleanos (en inglés):

anticonvulsive OR anticonvulsant OR antiepileptic

AND

switch OR generic substitution

AND

carbamazepine

clobazam

clonazepam

ethosuximide

gabapentin

lamotrigine

levetiracetam

oxcarbazepine

phenobarbital

phenytoin

pregabalin

topiramate

valproate OR valproic acid OR divalproex

vigabatrin

Criterios de *exclusión* para el fundamento/evidencia científica en las fichas de cada FAE (IFA):

- a) Cartas al editor, editoriales o trabajos a congresos
- b) FAE de administración por otras vías (intercambiabilidad temporal por distintas vías)

Hoja modelo de recomendaciones y especificaciones por IFA

Se adaptó la ficha modelo de Bramley (2014) a fin de proveer recomendaciones sobre la intercambiabilidad entre especialidades farmacéuticas conteniendo los 14 FAE más utilizados en la Pcia. de Córdoba. La ficha presenta el nombre genérico del FAE analizado, datos farmacocinéticos y biofarmacéuticos que pueden predisponer un FAE a problemas para la sustitución “genérica”, y un resumen de la evidencia científica que avala la recomendación brindada. A continuación, se muestra la hoja modelo que se utiliza en el presente documento:

Nombre del Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA) / fármaco antiepiléptico (FAE)		
Formas farmacéuticas disponibles en Argentina ^a	Comprimidos (Cpr.)	Potencia o concentración
	Cpr. liberación modificada	Potencia o concentración
	Solución oral, jarabe o suspensión	Potencia o concentración
	Supositorios	Potencia o concentración
	Inyectables	Potencia o concentración
Marcas comerciales disponibles (especialidades medicinales y laboratorios productores)* ^a	Marca 1 (Laboratorio), Marca 2 (Laboratorio), Marca 3 (Laboratorio)...	
<i>* Independientemente de las presentaciones</i>		
Recomendaciones		
<p>Consultar los “Principios para la sustitución (genérica) de medicamentos antiepilépticos” (p. 5). Considerar cada formulación y las marcas.</p> <ul style="list-style-type: none"> Recomendaciones de intercambio o no, medicamento de referencia o “de marca” por similares, similar por referencia o entre similares. 		
Fundamento		
<p>Tiempo de vida media^{b,c}:</p> <p>Sistema de Clasificación Biofarmacéutica^d:</p> <p>Tiempo de vida media y clase según el sistema de clasificación biofarmacéutica (SCB) para las características y propiedades farmacocinéticas.</p> <p>Sistema de Clasificación Biofarmacéutica de Disposición^{e,f}: clase según el SCB de Disposición (SCBD) y datos de incidencia de <i>rash</i> (reacción adversa cutánea).</p> <p>Resumen de la evidencia científica (citas con apellido y año) que soporta las recomendaciones dadas (Las citas se listan al final, en la sección Referencias).</p>		

^a ANMAT. Vademécum Nacional de Medicamentos [Internet]. Buenos Aires: ANMAT, Ministerio de Salud de la Nación [acceso: septiembre 2018]. Disponible en: <https://servicios.pami.org.ar/vademecum/views/consultaPublica/listado.zul>

^b DRUGDEX® System [Internet]. Greenwood Village, Colorado, USA: Truven Health Analytics (Healthcare) [acceso: 05/09/2018]. Disponible en: <http://www.micromedexsolutions.com/> (acceso restringido).

^c American Society of Health-System Pharmacists. AHFS Drug Information Monographs [Internet]. Bethesda (MD): AHFS; © 2000-2018 Drugs.com [acceso: 05/09/2018]. Disponible en: <http://www.drugs.com/monograph/>

^d The Drug Delivery Foundation. Biopharmaceutics Classification System Database [acceso: septiembre 2018]. Disponible en: <http://www.ddfint.org/bcs-database/>

^e Benet LZ, Broccatelli F, Oprea TI. BDDCS Applied to Over 900 Drugs. AAPS J. 2011;13(4):519-47.

^f Chan R, Wei C-Y, Chen Y-T, Benet LZ. Use of the Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System (BDDCS) to Help Predict the Occurrence of Idiosyncratic Cutaneous Adverse Drug Reactions Associated with Antiepileptic Drug Usage. AAPS J. 2016; DOI: 10.1208/s12248-016-9898-x

ESPECIFICACIONES Y RECOMENDACIONES POR FAE

	Página
Carbamazepina	13
Clobazam	16
Clonazepam	17
Etosuximida	19
Fenitoína	21
Fenobarbital	24
Gabapentina	26
Lamotrigina	29
Levetiracetam	32
Oxcarbazepina	36
Pregabalina	38
Topiramato	39
Valproato (ácido valproico y sus sales)	42
Vigabatrina	45

CARBAMAZEPINA		
Formas farmacéuticas disponibles en Argentina ^a	Comprimidos	200 mg
	Cpr. liberación modificada	400 mg
	Jarabe	2% (P/V)= 20 mg/ mL
Marcas comerciales disponibles (especialidades medicinales y laboratorios productores)* ^a	Actinerval (Bagó SA), Carbamazepina Denver Farma (Denver Farma SA), Carbamazepina Fabra (Laboratorio Fabra), CMP 200 (Klonal SRL), Conformal (Ivax Argentina SA), Elebe (Medipharma SA), Tegretol (Novartis Argentina SA). * <i>Independientemente de las presentaciones</i>	
Recomendaciones		
<p>Consultar los “ALGUNOS PRINCIPIOS PARA LA SUSTITUCIÓN FARMACÉUTICA DE MEDICAMENTOS ANTIEPILÉPTICOS” (ver p. 5).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si los comprimidos de liberación inmediata no están indicados para el tratamiento de epilepsia pueden sustituirse, ya que el mantenimiento de los niveles plasmáticos de este FAE no resulta crítico en tales circunstancias. • Los comprimidos de liberación modificada (controlada, acción prolongada, etc.) no deberían ser considerados para intercambio habitualmente. • Categoría MHRA 1: sustitución no recomendada en pacientes epilépticos (prescripción y dispensación manteniendo la especialidad medicinal habitual), salvo situaciones excepcionales. • En Argentina, carbamazepina se considera un IFA de alto riesgo sanitario que requiere de estudios de bioequivalencia <i>in vivo</i>. 		
Fundamento		
<p>Tiempo de vida media^{b,c}: Carbamazepina: 25-65 h tras dosis iniciales de comprimidos de liberación inmediata y modificada; 35-40 h con dosis única de liberación prolongada, y 12-17 h tras dosis repetidas de ambos tipos. Metabolito [carbamazepina-10,11-epóxido]: 34 ± 9 h.</p> <p>Sistema de Clasificación Biofarmacéutica^d: clase II (baja solubilidad/alta permeabilidad). Sistema de Clasificación Biofarmacéutica de Disposición^{e,f}: clase II, con alta incidencia de <i>rash</i> (reacción adversa cutánea).</p> <p>Se hallaron dos revisiones sistemáticas y 5 estudios observacionales que abarcan la sustitución genérica de varios FAE, incluyendo a carbamazepina.</p> <p>La primera revisión evaluó eficacia y seguridad de la sustitución genérica y analizó parámetros farmacocinéticos (Yamada y Welty, 2011). Para ello, se realizó una búsqueda bibliográfica entre 1980 y 2010, incluyendo estudios retrospectivos (7) y prospectivos (6 con pacientes y 7 con voluntarios sanos) de sustitución genérica para 12 FAE (carbamazepina, valproato, etosuximida, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína, primidona, topiramato y zonisamida). Los estudios retrospectivos, 4 involucraron múltiples FAE y 3 a lamotrigina o topiramato, mostraron una relación significativa entre sustitución genérica e incremento del uso de recursos sanitarios debido a convulsiones o toxicidad, si bien sus diseños no eran muy rigurosos. Los estudios prospectivos con pacientes, en general, presentaron mejores diseños metodológicos: 5/6 involucraron a carbamazepina y no mostraron diferencias entre productos de marca y genéricos en cuanto a parámetros farmacocinéticos de bioequivalencia. La comparación entre dichos productos tampoco mostró diferencias significativas en la frecuencia de convulsiones; aunque algunos estudios prospectivos mostraron diferencias significativas en parámetros farmacocinéticos, pero no en los utilizados para determinar bioequivalencia. Los autores afirmaron que existe inconsistencia entre los estudios retrospectivos y prospectivos de sustitución genérica de FAE. Los mayores niveles de</p>		

CARBAMAZEPINA

evidencia indicaron que no debería haber problema con la sustitución genérica, pese a que algunos pacientes son más propensos a dificultades con los productos genéricos (Yamada y Welty, 2011).

En la segunda revisión (Atif, Azeem y Sarwar, 2016) resumieron las recomendaciones de sociedades internacionales para tratar pacientes epilépticos, se identificaron estudios relevantes que demostraron problemas potenciales vinculados con la sustitución genérica de FAE y se presentaron recomendaciones. Se seleccionaron 68 estudios correspondientes a 15 IFA: **carbamazepina**, fenitoína, valproato, fenobarbital, etosuximida, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, topiramato, tiagabina, vigabatrina, primidona, felbamato y zonisamida. Los problemas potenciales vinculados con la sustitución genérica se agruparon en aspectos de: bioequivalencia, falla de la farmacoterapia, aparición de eventos adversos e incremento en la frecuencia de convulsiones. Todos ellos se observaron con **carbamazepina**. Las causas de los problemas hallados se relacionaron a las propiedades farmacocinéticas de los FAE y las características únicas de algunos pacientes. Según los autores, la sustitución genérica de FAE afecta el éxito del tratamiento y la calidad de vida de los pacientes. Sobre las recomendaciones internacionales, encontraron que varias guías recomiendan que los pacientes epilépticos bien controlados eviten la sustitución, sea de productos de marca a genéricos, de genéricos a marca, o de un genérico a otro (Atif, Azeem y Sarwar, 2016).

Con respecto a los estudios observacionales, Bautista et al. (2011) indagaron mediante una encuesta, los factores asociados con el incremento en las convulsiones y efectos adversos luego de la sustitución (*switching*) genérica de 9 FAE (**carbamazepina**, fenitoína, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, topiramato, valproato y zonisamida). Se encuestaron 121 pacientes adultos con epilepsia y se utilizaron análisis univariado (para asociar las variables con aumento de convulsiones y efectos adversos) y regresión logística binaria (para la independencia de la asociación). De los 71 pacientes que experimentaron *switching*, 26% informaron aumento en la frecuencia de convulsiones, lo que se asoció con un alto recuento de convulsiones y los puntajes del cuestionario BMQ-G (*Beliefs About Medicines-General*), pero estas variables no resultaron independientes. Un 21% reportaron incremento en las reacciones adversas y se asociaron con la raza afroamericana y altos puntajes del cuestionario BMQ-G, resultando estos puntajes independientes al aumento de reacciones adversas. Una alta línea basal en el recuento de convulsiones está asociada con un incremento en la frecuencia de convulsiones, mientras que altos puntajes BMQ-G están asociados con un aumento de la frecuencia de convulsiones y efectos adversos, cuando los pacientes cambian de producto de marca a genérico (Bautista, Gonzales y Jain, 2011).

En un estudio de casos y controles en EEUU, se investigó la asociación entre el intercambio (*switching*) a productos genéricos bioequivalentes de los 10 FAE más utilizados de la muestra (fenitoína, valproato, topiramato, levetiracetam, lamotrigina, clonazepam, **carbamazepina**, gabapentina, zonisamida y primidona) y tratamiento emergente para un evento relacionado a convulsiones. Los FAE clásicos (**carbamazepina**, fenitoína y valproato) tuvieron sustituciones infrecuentes comparados con los más nuevos, que no se asociaron con estos eventos. Para **carbamazepina** fueron: 49 casos, que requirieron internación o atención de emergencia, y 44 controles de consulta ambulatoria, representando un 4,9% de intercambio promedio del total de sustituciones analizadas o *switching*. Se halló una modesta asociación entre *switching* y eventos convulsivos. Se sugirió que el comportamiento de *switching* por sí solo puede conducir a convulsiones, independientemente de la medicación (FAE) o el tipo de sustitución (de marca a genérico, genérico a marca, o entre genéricos). Otra enfermedad o características ambientales podrían contribuir a esta asociación. Basados en estos y otros hallazgos, se sugirió que los profesionales sanitarios y pacientes deberían ser cautelosos respecto de la sustitución genérica (Hansen, Nguyen y Sullivan, 2013).

Lai et al. (2016) compararon la persistencia (definida como la duración del tratamiento desde el día de inicio con el FAE hasta la fecha de discontinuación, cambio/sustitución, hospitalización debida a convulsiones o baja en la base de datos, lo que ocurriese primero) de varios FAE (**carbamazepina**,

CARBAMAZEPINA

oxcarbazepina, gabapentina, lamotrigina, topiramato, ácido valproico y fenitoína) en una población de Asia con epilepsia, a través de un estudio de cohorte retrospectivo. El resultado principal fue persistencia. Comparados con el grupo de **carbamazepina**, la persistencia entre FAE fue variada y resultó mejor para oxcarbazepina, ácido valproico, lamotrigina y topiramato; similar para gabapentina, y peor para fenitoína (Lai et al., 2016).

Un estudio de tipo caso-cruzado con base poblacional, utilizando el *Medicaid Analytic eXtract* y una base de datos comercial de un seguro de salud de EEUU, identificó más de 80000 usuarios de 9 FAE diferentes con disponibilidad de versiones genéricas (**carbamazepina**, valproato, etosuximida, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, fenitoína, topiramato y zonisamida) que experimentaron un ingreso hospitalario o atención en urgencias relacionada a convulsiones, entre 2000 y 2013. Se valoró si recibieron una provisión del mismo FAE y marca, u otra distinta. Los usuarios de **carbamazepina** que experimentaron al menos una sustitución fueron más de 500, mientras que los que mantuvieron la misma marca fueron más de 4900. El proceso de reaprovisionamiento en sí mismo –con o sin sustitución genérica– se asoció con un incremento del 8% de eventos relacionados a convulsiones si se realizaba durante el período de emergencia (inmediatamente previo al evento) respecto del período de control (anterior). Tras ajustar el proceso de reaprovisionamiento, no hubo asociación entre la sustitución y las visitas o consultas hospitalarias relacionadas a convulsiones; es decir que no hubo un riesgo adicional por la sustitución genérica. Los genéricos bioequivalentes, aprobados según normas de la FDA y disponibles en EEUU, se presentaron como opciones clínicamente seguras (Kesselheim et al., 2016).

Un estudio de cohorte poblacional, midió la tasa de falla en sustitución por genéricos de 7 FAE (**carbamazepina**, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, topiramato y valproato) comparada con otros 2 grupos terapéuticos (betabloqueantes y neurolépticos). Estimó la tasa de *switchback* (de genérico a marca original) con datos de 4 años del sistema de seguro de salud de Francia. Los FAE tuvieron una tasa de *switchback* de 62% y presentan una mayor probabilidad de falla comparados con los betabloqueantes (Molinier et al., 2017).

CLOBAZAM		<i>Psicotrópico Lista IV (receta archivada)</i>
Formas farmacéuticas disponibles en Argentina ^a	Comprimidos	10 mg y 20 mg
Marcas comerciales disponibles (especialidades medicinales y laboratorios productores)* ^a	Karidium (Sanofi-Aventis Argentina SA) <i>* Independientemente de las presentaciones</i>	
Recomendaciones		
Consultar los “ALGUNOS PRINCIPIOS PARA LA SUSTITUCIÓN FARMACÉUTICA DE MEDICAMENTOS ANTIEPILEPTICOS” (ver p. 5).		
<ul style="list-style-type: none"> No hay datos específicos que sugieran que el intercambio cause problemas en la práctica clínica. En estas circunstancias, resultaría razonable permitir la sustitución en la mayoría de los pacientes. Actualmente, se comercializa en nuestro país una sola marca. Categoría MHRA 2: considerar la sustitución de acuerdo al juicio del prescriptor. 		
Fundamento		
<p>Tiempo de vida media^{b,c}:</p> <p>Clobazam: 36-42 h (media estimada). El t_{1/2} es más prolongado en adultos mayores varones (48 h) respecto de los jóvenes (17 h); también se incrementa en las mujeres, pero la diferencia no es tan amplia (49 vs 31 h). Metabolito [<i>N</i>-desmetilclobazam o norclobazam]: 71-82 h.</p> <p>Sistema de Clasificación Biofarmacéutica^{**}: clase I (alta solubilidad/alta permeabilidad). ^{**} Clase estimada calculando un número de dosis [$Do = (dosis/250 \text{ mL})/solubilidad$] aproximado con datos de dosis máxima usada, y datos de solubilidad y log P tomados de https://www.drugbank.ca/drugs/DB00349</p> <p>Sistema de Clasificación Biofarmacéutica de Disposición^{e,f}: clase I, con baja o nula incidencia de <i>rash</i> (reacción adversa cutánea).</p> <p>Referido a la intercambiabilidad de clobazam, se hallaron solo dos estudios: uno de Andermann et al. (2007) y otro de LeLorier et al (2008).</p> <p>Andermann et al. (2007) utilizaron datos de farmacias públicas de la provincia de Ontario (Canadá) para calcular las tasas de <i>switchback</i> (retorno al producto de marca luego de consumir genérico) para 3 productos: Lamictal® (lamotrigina), Frisium® (clobazam) y Depakene® (ácido valproico), comparándolas con otros fármacos utilizados crónicamente para el tratamiento de hiperlipidemia y depresión, desde enero de 2002 a marzo de 2006. Investigaron 1483 pacientes con clobazam genérico, 91% como politerapia respecto de monoterapia. Las tasas de retorno de clobazam y ácido valproico fueron del 21%, y del 13% para lamotrigina. Las tasas fueron menores para clobazam en pacientes con politerapia (20%) que aquellos con monoterapia (27%). Las tasas de <i>switchback</i> entre los FAE fueron más altas que las de otros medicamentos no antiepilepticos (< 3%) (Andermann et al., 2007; Yacubian, 2013).</p> <p>El segundo estudio utilizó la base de datos de <i>Régie de l'Assurance Maladie du Québec</i>, entre abril de 1998 y julio de 2006, y las demandas espontáneas de atención médica y farmacéutica. Se analizó la sustitución de lamotrigina y la comparó con las tasas de <i>switchback</i> en otros 3 FAE y 3 medicamentos antihipertensivos o hipolipemiantes (“no FAE”), todos de uso crónico. Los pacientes usuarios de clobazam fueron 1060, 94% como politerapia. Entre los FAE, el porcentaje de politerapia fue > 50%; en cambio, en usuarios de “no FAE” fue ≤ 3%. Las proporciones de intercambio a FAE genéricos fueron: 19% para clobazam, con un 44% de <i>switchback</i>; 45% para gabapentina y 31% de retorno; 72% para carbamazepina de liberación controlada y 21% de retorno; 28% para lamotrigina y <i>switchback</i> de 28%. Para los “no FAE” la sustitución genérica fue de 41-90% y el retorno de 8-9%, aproximadamente. No se informaron las razones de los intercambios ni las tasas de convulsiones en los pacientes que utilizaban clobazam (LeLorier et al, 2008).</p>		

CLONAZEPAM		<i>Psicotrópico Lista IV (receta archivada)</i>
Formas farmacéuticas disponibles en Argentina ^a	Comprimidos	0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2 mg
	Cpr. sublinguales (SL)	0,25 mg
	Cpr. disol. bucal rápida	0,5 mg
	Solución oral (gotas)	0,25% (P/V)=2,5 mg/mL
Marcas comerciales disponibles (especialidades medicinales y laboratorios productores)* ^a	Clonagin y Clonagin SL (Baliarda SA), Clonasedan (Eurofarma Argentina SA), Clonax y Clonax Rapid (Lab. Beta SA), Clonazepam Denver Farma (Lab. Denver Farma), Clonazepam Duncan (Lab. Duncan SA), Clonazepam Fabra (Lab. Fabra), Clonazepam Kilab (Lab. Kilab), Clonazepam Lepret (Lab. Pretoria SRL), Clonazepam Rospaw (Rospaw SRL), Cloner (Vannier SA), Diocam y Diocam SL (Gador SA), Edictum (Pharmadorf SA), Induzepam (Finadiet SACIFI), Leptic Chobet (Souberian Chobet SRL), Neuryl y Neuryl Flash (Lab. Bagó SA), Quazemic (Microsules Argentina SA de SCIIA), Ribocler (Lab. Monserrat y Eclair SA), Riucionaz (Medipharma SA), Rivotril (Investi Farma SA), Sensaton (Temis Lostalo SA), Solfidin y Solfidin Flash (Astra Zeneca SA)	
<i>* Independientemente de las presentaciones</i>		
Recomendaciones		
Consultar los “ALGUNOS PRINCIPIOS PARA LA SUSTITUCIÓN FARMACÉUTICA DE MEDICAMENTOS ANTIEPILÉPTICOS” (ver p. 5).		
<ul style="list-style-type: none"> No hay datos específicos que sugieran que el intercambio cause problemas en la práctica clínica. En estas circunstancias, resulta razonable permitir la sustitución en la mayoría de los pacientes. Categoría MHRA 2: considerar la sustitución de acuerdo al juicio del prescriptor. 		
Fundamento		
<p>Tiempo de vida media^{b,c}: Clonazepam^b: 30-40 h. En niños: 22-33 h (media 28,7 h). Clonazepam^c: 18-50 h.</p> <p>Sistema de Clasificación Biofarmacéutica[#]: clase I (alta solubilidad/alta permeabilidad). [#] Clase estimada calculando un número de dosis [$Do = (dosis/250 \text{ mL})/solubilidad$] aproximado con datos de dosis máxima usada, y datos de solubilidad y log P tomados de https://www.drugbank.ca/drugs/DB01068</p> <p>Sistema de Clasificación Biofarmacéutica de Disposición^{e,f}: clase I, con baja o nula incidencia de rash (reacción adversa cutánea).</p> <p>Se hallaron dos estudios de casos y controles que abarcan la sustitución genérica de clonazepam.</p> <p>El primero fue un estudio retrospectivo en el que identificaron las demandas de atención médica de una base de datos privada de EEUU, entre julio y diciembre de 2006 (Zachry et al., 2009)... Los pacientes epilépticos atendidos por eventos relacionados a epilepsia en salas de urgencias o guardias (casos) tuvieron mayor probabilidad de sustitución de producto de marca a genérico (11%), que los pacientes atendidos ambulatoriamente (controles) en el mismo periodo (<7%). La mayoría de los pacientes experimentaron sustituciones para los 9 FAE analizados (zonizamida, gabapentina, fenitoína, clonazepam, carbamazepina, primidona, etosuximida, valproato y lamotrigina), que ocurrieron dentro de los 2 meses de la fecha de toma de datos (<i>index date</i>). Los casos presentaron una probabilidad >80% de ocurrencia de una sustitución respecto de los controles Para clonazepam, 12/47 casos y 15/81 controles sufrieron intercambios (Zachry et al., 2009).</p> <p>En el otro estudio, se investigó en EEUU, entre 2010 y 2011, la asociación entre intercambio (<i>switching</i>) a medicamentos genéricos bioequivalentes para los 10 FAE más utilizados de la muestra (fenitoína, valproato, topiramato, levetiracetam, lamotrigina, clonazepam, carbamazepina, gabapentina, zonisamida y primidona) y tratamiento emergente para un evento relacionado a convulsiones. Los FAE clásicos (carbamazepina, fenitoína y valproato) tuvieron sustituciones</p>		

CLOBAZAM*Psicotrónico Lista IV (receta archivada)*

infrecuentes comparadas con los más nuevos, que no se asociaron con estos eventos. Con **clonazepam** fueron: 120 casos, que requirieron internación o atención de emergencia, y 79 controles de consulta ambulatoria, representando un 10,6% de intercambio promedio del total de sustituciones analizadas o *switching*. Se halló una modesta asociación entre cambio de producto farmacéutico y eventos convulsivos. Se sugirió que el comportamiento de *switching* por sí solo puede conducir a convulsiones, independientemente de la medicación (IFA) o el tipo de sustitución (marca a genérico, genérico a marca, o entre genéricos). Otra enfermedad o características ambientales pueden contribuir a esta asociación. Basados en estos y otros hallazgos, se sugirió que los profesionales sanitarios y pacientes deberían ser cautelosos sobre la sustitución por productos bioequivalentes que contengan los FAE analizados (Hansen, Nguyen y Sullivan, 2013).

ETOSUXIMIDA		
Formas farmacéuticas disponibles en Argentina ^a	Cápsulas duras	250 mg
	Jarabe	5% (P/V)=50 mg/mL
Marcas comerciales disponibles (especialidades medicinales y laboratorios productores)* ^a	Zarontin (Lab. Elea Phoenix SA) <i>* Independientemente de las presentaciones</i>	
Recomendaciones		
<p>Consultar los “ALGUNOS PRINCIPIOS PARA LA SUSTITUCIÓN FARMACÉUTICA DE MEDICAMENTOS ANTIEPILEPTICOS” (ver p. 5).</p> <ul style="list-style-type: none"> • No hay datos específicos que sugieran que el intercambio cause problemas en la práctica clínica. En estas circunstancias, resultaría razonable permitir la sustitución en la mayoría de los pacientes. Actualmente, se comercializa en nuestro país una sola marca. • Etosuximida es utilizada mayoritariamente en pacientes pediátricos. • Categoría MHRA 3: sería aceptable la prescripción genérica a menos que hubiese una razón para no hacerlo (por ejemplo: ansiedad del paciente, riesgo de confusión causado por diferentes esquemas terapéuticos que pueden llevar a errores de dosificación). • En Argentina, etosuximida se considera un IFA de alto riesgo sanitario que requiere de estudios de bioequivalencia. 		
Fundamento		
<p>Tiempo de vida media^{b,c}: Etosuximida^b: 17-56 h en adultos; 30 h en niños (rango de 25-60 h). El uso concomitante con inductores enzimáticos reduce el t_{1/2} (20-24 h). Etosuximida^c: 60 h en adultos; aproximadamente 30 h en niños. Sistema de Clasificación Biofarmacéutica^d: clase III (alta solubilidad/baja permeabilidad). Sistema de Clasificación Biofarmacéutica de Disposición^e: clase I.</p> <p>Referido a la intercambiabilidad de etosuximida, se halló una revisión y un estudio de tipo caso-cruzado.</p> <p>En la revisión (Atif, Azeem y Sarwar, 2016) se resumieron las recomendaciones de sociedades internacionales para tratar pacientes epilépticos, identificaron estudios relevantes que demostraron problemas potenciales vinculados con la sustitución genérica de FAE y se presentaron recomendaciones. Se seleccionaron 68 estudios correspondientes a 15 IFA: carbamazepina, fenitoína, valproato, fenobarbital, etosuximida, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, topiramato, tiagabina, vigabatrina, primidona, felbamato y zonisamida. Los problemas potenciales vinculados con la sustitución genérica se agruparon en: aspectos de bioequivalencia, falla de la farmacoterapia, aparición de eventos adversos e incremento en la frecuencia de convulsiones. Pero, respecto a estos problemas, ninguna de las referencias se asoció a etosuximida. Las causas de los problemas hallados se relacionaron a las propiedades farmacocinéticas de los IFA y las características únicas de algunos pacientes epilépticos. Según los autores, la sustitución genérica de FAE afecta el éxito del tratamiento y la calidad de vida de los pacientes. Sobre las recomendaciones de sociedades internacionales, encontraron que varias guías recomiendan que los pacientes epilépticos bien controlados eviten la sustitución, sea de productos de marca a genéricos, de genéricos a marca, o de un genérico a otro (Atif, Azeem y Sarwar, 2016).</p> <p>En el estudio de tipo caso-cruzado con base poblacional (Kesselheim et al., 2016), se utilizó el <i>Medicaid Analytic eXtract</i> y una base de datos comercial de un seguro de salud de EEUU e identificó más de 80000 usuarios de 9 FAE diferentes (carbamazepina, valproato, etosuximida, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, fenitoína, topiramato y zonisamida), todos con disponibilidad de</p>		

ETOSUXIMIDA

versiones genéricas que experimentaron un ingreso hospitalario o atención en urgencias relacionada a convulsiones, entre 2000 y 2013. Se valoró si recibieron una provisión del mismo IFA y marca, u otra distinta. Los usuarios de **etosuximida** que experimentaron al menos una sustitución fueron 36, mientras que los que mantuvieron la misma marca fueron 384 pacientes. El proceso de reaprovisionamiento en sí mismo –con o sin sustitución genérica– se asoció con un incremento del 8% de eventos relacionados a convulsiones si se realizaba durante el período de emergencia (inmediatamente previo al evento) respecto del período de control (anterior). Tras ajustar el proceso de reaprovisionamiento, no hubo asociación entre la sustitución y las visitas o consultas hospitalarias relacionadas a convulsiones; es decir que no hubo un riesgo adicional por la sustitución genérica. Los genéricos bioequivalentes, aprobados según normas de la FDA, se presentaron como opciones clínicamente seguras (Kesselheim et al., 2016).

FENITOÍNA		
Formas farmacéuticas disponibles en Argentina ^a	Comprimidos	100 mg
	Cpr. recbieritos	100 mg
	Cápsulas	100 mg
	Suspensión	2,5% (P/V)=25 mg/mL
	Inyectables (IV e IM)	100 mg/2mL
Marcas comerciales disponibles (especialidades medicinales y laboratorios productores)* ^a	Epamin (Lab. Elea Phoenix SA), Etoína (Klonal SRL), Fenitenk (Biotenk SA), Fenitoína Denver Farma (Denver Farma SA), Fenitoína Larjan (Veinar ICSA), Lotoquis Simple (Lab. Beta SA), Opliphon (Lab. Internacional Argentino SA). <i>* Independientemente de las presentaciones</i>	
Recomendaciones		
<p>Consultar los “ALGUNOS PRINCIPIOS PARA LA SUSTITUCIÓN FARMACÉUTICA DE MEDICAMENTOS ANTIEPILÉPTICOS” (ver p. 5).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si se utiliza fenitoína como terapia de mantenimiento, se debería evitar el intercambio siempre que sea posible. • Categoría MHRA 1: sustitución no recomendada en pacientes epilépticos (prescripción y dispensación manteniendo la especialidad medicinal habitual), salvo situaciones excepcionales. • En Argentina, fenitoína se considera un IFA de alto riesgo sanitario que requiere de estudios de bioequivalencia. 		
Fundamento		
<p>Tiempo de vida media^{b,c}: Fenitoína: por vía oral 22 h (rango de 7-42 h); por vía IV, 10-15 h. En neonatos a término, durante los primeros 7 días de vida, rango de 6-140 h.</p> <p>Sistema de Clasificación Biofarmacéutica^d: clase II (baja solubilidad/alta permeabilidad). Sistema de Clasificación Biofarmacéutica de Disposición^{e,f}: clase II, con alta incidencia de <i>rash</i> (reacción adversa cutánea).</p> <p>Se hallaron 3 revisiones sistemáticas y 6 estudios observacionales que abarcan la sustitución genérica de varios FAE, incluyendo entre ellos a fenitoína.</p> <p>La primera revisión evaluó eficacia y seguridad de la sustitución genérica y analizó parámetros farmacocinéticos (Yamada y Welty, 2011). Los autores realizaron una búsqueda bibliográfica entre 1980 y 2010, incluyendo estudios retrospectivos (7) y prospectivos (13) de sustitución genérica para 12 FAE (carbamazepina, valproato, etosuximida, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína, primidona, topiramato y zonisamida). Los 13 estudios prospectivos con pacientes, en general, presentaron mejores diseños metodológicos que los retrospectivos, y solo 1 fue de fenitoína. Los productos de marca y genéricos no mostraron diferencias en los parámetros farmacocinéticos de bioequivalencia (área bajo la curva y concentraciones plasmáticas máximas). Dichos productos tampoco mostraron diferencias significativas en la frecuencia de convulsiones; aunque algunos estudios prospectivos mostraron diferencias significativas en parámetros farmacocinéticos, pero no en los utilizados para determinar bioequivalencia. Los autores afirmaron que existía inconsistencia entre los estudios retrospectivos y prospectivos de sustitución genérica de FAE. Los mayores niveles de evidencia indicaron que no debería haber problema con la sustitución genérica, pese a que algunos pacientes son más propensos a dificultades con los productos genéricos (Yamada y Welty, 2011).</p> <p>En la segunda revisión (Atif, Azeem y Sarwar, 2016) se resumieron las recomendaciones de sociedades internacionales para tratar pacientes epilépticos, se identificaron estudios relevantes que demostraron problemas potenciales frente a sustituciones (<i>switching</i>) y se presentaron</p>		

FENITOÍNA

recomendaciones. Se seleccionaron 68 estudios correspondientes a 15 IFA: carbamazepina, **fenitoína**, valproato, fenobarbital, etosuximida, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, topiramato, tiagabina, vigabatrina, primidona, felbamato y zonisamida. Los problemas potenciales vinculados con la sustitución genérica observados con **fenitoína** fueron: aspectos de bioequivalencia, aparición de eventos adversos e incremento en la frecuencia de convulsiones. Las de los problemas hallados se relacionaron a las propiedades farmacocinéticas de los IFA y las características únicas de algunos pacientes epilépticos. Según los autores, la sustitución genérica de FAE afecta el éxito del tratamiento y la calidad de vida de los pacientes. Sobre las recomendaciones internacionales, encontraron que varias guías recomiendan que los pacientes epilépticos bien controlados eviten la sustitución, sea de productos de marca a genéricos, de genéricos a marca, o de un genérico a otro (Atif, Azeem y Sarwar, 2016).

Kwan y Palmi (2017), recuperaron 14 estudios retrospectivos: 4 referidos a FAE específicos (lamotrigina, topiramato, **fenitoína** y valproato), 9 reunían datos de múltiples FAE (*pooled*) y 1 combinaba FAE específicos (lamotrigina, topiramato, oxcarbazepina y levetiracetam) y varios hallazgos agrupados (*pooled*). Valoraron los efectos de una sustitución (*switching*) de FAE en pacientes con epilepsia, entendidos como consultas ambulatorias y por guardia (sala de urgencia), hospitalización y duración de la internación (entre 1980 y octubre de 2016). Los resultados fueron conflictivos; algunos factores a considerar en este sentido fueron: las diferencias interestudios en el tipo de análisis realizado (datos agrupados *pooled* vs. FAE individual), las covariables usadas para el ajuste de datos y el tipo de sustitución examinada (Kwan y Palmi, 2017).

En otro estudio, Bautista et al. (2011) indagaron mediante una encuesta, los factores asociados con el incremento en las convulsiones y efectos adversos luego de la sustitución (*switching*) genérica de 9 IFA (carbamazepina, **fenitoína**, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, topiramato, valproato y zonisamida). Se encuestaron pacientes adultos con epilepsia y se utilizaron análisis univariado (para asociar las variables con aumento de convulsiones y efectos adversos) y regresión logística binaria (para la independencia de la asociación). De los pacientes que experimentaron *switching*, 26% informaron aumento en la frecuencia de convulsiones, lo que se asoció con un alto recuento de convulsiones y los puntajes del cuestionario BMQ-G (*Beliefs About Medicines-General*), pero estas variables no resultaron independientes. Un 21% reportaron incremento en las reacciones adversas y se asociaron con la raza afroamericana y altos puntajes del cuestionario BMQ-G, resultando estos puntajes independientes al aumento de reacciones adversas. Una alta línea basal en el recuento de convulsiones está asociada con un incremento en la frecuencia de convulsiones, mientras que altos puntajes BMQ-G están asociados con un aumento de la frecuencia de convulsiones y efectos adversos, cuando los pacientes cambian de producto de marca a genérico (Bautista, Gonzales y Jain, 2011).

En un estudio de casos y controles en EEUU, se investigó la asociación entre intercambio (*switching*) a productos bioequivalentes de los 10 FAE más utilizados de la muestra: **fenitoína**, valproato, topiramato, levetiracetam, lamotrigina, clonazepam, carbamazepina, gabapentina, zonisamida y primidona) y tratamiento emergente para un evento relacionado a convulsiones. Los FAE clásicos (carbamazepina, **fenitoína** y valproato) tuvieron sustituciones infrecuentes comparados con los más nuevos, que no se asociaron con estos eventos. **fenitoína**: 53 casos, que requirieron internación o atención de emergencia, y 44 controles de consulta ambulatoria, representando un 5,1% de intercambio promedio del total de sustituciones analizadas. Se halló una modesta asociación entre cambio de producto farmacéutico y eventos convulsivos. Se sugirió que el comportamiento de *switching* por sí solo puede conducir a convulsiones, independientemente de la medicación (FAE) o el tipo de sustitución (medicamento de marca a genérico, genérico a marca, o entre genéricos). Otra enfermedad o características ambientales podrían contribuir a esta asociación. Basados en estos y otros hallazgos, se sugirió que los profesionales sanitarios y pacientes deberían ser cautelosos respecto de la sustitución genérica (Hansen, Nguyen y Sullivan, 2013).

Shin et al. (2014) evaluaron si la sustitución genérica en pacientes con epilepsia se asociaba con los

FENITOÍNA

resultados clínicos. Desarrollaron un estudio retrospectivo con pacientes que utilizaban **fenitoína** a quienes, entre enero de 2012 y junio de 2013, se les intercambió su medicamento de marca por un genérico. Compararon la concentración plasmática de **fenitoína** y la cantidad de eventos convulsivos antes y después de la sustitución. Posterior a la sustitución: 41% de los pacientes (33/80) sufrieron un incremento de convulsiones y las concentraciones séricas de **fenitoína** en todos los pacientes fue menor respecto del período anterior al intercambio. Ello llevó a recomendar la monitorización terapéutica de **fenitoína** y evaluar el estado del paciente, especialmente frente a una sustitución genérica (Shin et al., 2014).

En marzo de 2012, la Agencia francesa de seguridad sanitaria (*Afssaps*, por sus siglas en francés) interrumpió la comercialización de **fenitoína base** y la reemplazó por **fenitoína sódica**. Se informó a los prescriptores que 100 mg de **fenitoína sódica** equivalían a 92 mg de **fenitoína base**. A raíz de ello, Lavandier y Tourniaire (2015) realizaron un estudio retrospectivo comparativo de fenitoinemia) y sus efectos clínicos en pacientes adultos tratados con **fenitoína base** y **sódica**, atendidos en un centro especializado en epilepsia. Se incluyeron 44 pacientes, y se observó una disminución en la fenitoinemia tras la sustitución por **fenitoína sódica**. – Además, se observó un leve aumento en la dosis -las dosis no eran equivalentes y requirieron ajuste-, aunque el incremento de convulsiones no fue significativo. Los autores plantearon la necesidad de un estudio prospectivo para evaluar mejor los riesgos de la sustitución entre **fenitoína** y **fenitoína sódica** (Lavandier y Tourniaire, 2015).

Lai et al. compararon la persistencia (definida como la duración del tratamiento desde el día de inicio con el FAE hasta la fecha de discontinuación, cambio/sustitución, hospitalización debida a convulsiones o baja en la base de datos, lo que ocurriese primero) de varios FAE (carbamazepina, oxcarbazepina, gabapentina, lamotrigina, topiramato, ácido valproico y **fenitoína**) en una población de Asia con epilepsia, a través de un estudio de cohorte retrospectivo. El resultado principal fue persistencia. Comparados con el grupo de carbamazepina, la persistencia entre FAE fue variada y resultó mejor para oxcarbazepina, ácido valproico, lamotrigina y topiramato; similar para gabapentina, y peor para **fenitoína** (Lai et al., 2016).

Un estudio de tipo caso-cruzado con base poblacional, utilizando el *Medicaid Analytic eXtract* y una base de datos comercial de un seguro de salud de EEUU, identificó más de 80000 usuarios de 9 FAE diferentes (carbamazepina, valproato, etosuximida, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, **fenitoína**, topiramato y zonisamida), todos con disponibilidad de productos genéricos, que experimentaron un ingreso hospitalario o atención en urgencias relacionada a convulsiones, entre 2000 y 2013. Se valoró si recibieron una provisión del mismo FAE y marca, u otra distinta. Los usuarios de **fenitoína** que experimentaron al menos una sustitución fueron pocos (más de 1000) comparados con los que mantuvieron la misma marca (más de 13300), indicando que este FAE no era muy sustituido. El proceso de reaprovisionamiento en sí mismo –con o sin sustitución genérica– se asoció con un incremento del 8% de eventos relacionados a convulsiones si se realizaba durante el período de emergencia (inmediatamente previo al evento) respecto del período de control (anterior). Tras ajustar el proceso de reaprovisionamiento, no hubo asociación entre la sustitución y las visitas o consultas hospitalarias relacionadas a convulsiones; es decir que no hubo un riesgo adicional por la sustitución genérica. Los genéricos bioequivalentes, aprobados según normas de la FDA disponibles en EEUU, se presentaron como opciones clínicamente seguras (Kesselheim et al., 2016).

FENOBARBITAL		
Formas farmacéuticas disponibles en Argentina ^a	Comprimidos	15 mg, 100 mg
	Inyectables	100 mg/2 mL
Marcas comerciales disponibles (especialidades medicinales y laboratorios productores)* ^a	Alpsal (Spedrog Caillon SAIC), Fada Fenobarbital (Lab. Internacional Argentino SA), Fenobarbital Cevallos (Cevallos Salud SRL), Fenobarbital Klonal (Klonal SRL), Fenobarbital Vannier (Vannier SA), Fenros (Rospaw SRL), Luminal y Luminaletas (Bayer SA). <i>* Independientemente de las presentaciones</i>	
Recomendaciones		
<p>Consultar los “ALGUNOS PRINCIPIOS PARA LA SUSTITUCIÓN FARMACÉUTICA DE MEDICAMENTOS ANTIEPILEPTICOS” (ver p. 5).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Categoría MHRA 1: sustitución no recomendada en pacientes epilépticos (prescripción y dispensación manteniendo la especialidad medicinal habitual), debido a su ventana terapéutica muy estrecha. • Fenobarbital, por su ventana terapéutica estrecha, requerimiento de monitorización y su t_{1/2} prolongada (>12 h) es, por definición, un IFA de alto riesgo sanitario. • Es altamente recomendable la monitorización de los niveles plasmáticos y evitar la sustitución una vez ajustada la dosificación a la respuesta clínica esperada. • En Argentina no está incluido en el listado de medicamentos que requieren bioequivalencia. 		
Fundamento		
<p>Tiempo de vida media^{b,c}: Fenobarbital^b: 70-140 h (en ausencia de interacción con medicación concomitante). En infantes (1 mes-1 año), de 59-400 h, tras administración oral o IM. En niños (>1 año), 40-70 h. Fenobarbital sódico^{b,c}: en adultos 79 h (53-118 h); en niños y neonatos 110 h (60-180 h). Sistema de Clasificación Biofarmacéutica^d: en dosis de 15 mg, clase II (baja solubilidad/alta permeabilidad); otras dosis, clase IV (baja solubilidad, baja permeabilidad). Sistema de Clasificación Biofarmacéutica de Disposición^{e,f}: clase I, con incidencia intermedia de <i>rash</i> (reacción adversa cutánea).</p> <p>Se hallaron dos revisiones sistemáticas que abarcan la sustitución genérica de FAE, incluyendo entre ellos a fenobarbital, la primera del 2011 (Yamada y Welty, 2011) y la segunda de 2016 (Atif, Azeem y Sarwar, 2016):</p> <p>En la revisión de Yamada y Welty (2011) se realizó una búsqueda bibliográfica entre 1980 y 2010, incluyendo estudios retrospectivos (7) y prospectivos (13) de sustitución genérica para 12 FAE: carbamazepina, fenitoína, lamotrigina, topiramato, valproato, etosuximida, gabapentina, levetiracetam, oxcarbazepina, fenobarbital, primidona y zonisamida. De los estudios retrospectivos, 4 involucraron múltiples FAE (los 3 restantes a lamotrigina o topiramato) y mostraron una relación significativa entre sustitución genérica e incremento del uso de recursos sanitarios debido a convulsiones o toxicidad, si bien sus diseños no eran muy rigurosos. Los estudios prospectivos con pacientes, en general, presentaron mejores diseños metodológicos (ninguno involucró a fenobarbital) y no mostraron diferencias entre productos de marca y genéricos en cuanto a parámetros farmacocinéticos de bioequivalencia. La comparación entre dichos productos tampoco mostró diferencias significativas en la frecuencia de convulsiones; aunque algunos estudios prospectivos mostraron diferencias significativas en parámetros farmacocinéticos, pero no en los utilizados para determinar bioequivalencia. Los autores afirmaron que existía inconsistencia entre los estudios retrospectivos y prospectivos de sustitución genérica de FAE. Los mayores niveles de</p>		

FENOBARBITAL

evidencia indicaron que no debería haber problema con la sustitución genérica, pese a que algunos pacientes son más propensos a dificultades con los productos genéricos (Yamada y Welty, 2011).

En la revisión de Atif, Azeem y Sarwar (2016) se resumieron las recomendaciones de sociedades internacionales para tratar pacientes epilépticos, se identificaron estudios relevantes que demostraron problemas potenciales y se presentaron recomendaciones referidas a sustitución genérica de FAE (se seleccionaron 68 estudios correspondientes a 15 IFA: carbamazepina, fenitoína, valproato, **fenobarbital**, etosuximida, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, topiramato, tiagabina, vigabatrina, primidona, felbamato y zonisamida). Los problemas potenciales vinculados con la sustitución genérica se agruparon en aspectos de bioequivalencia, falla de la farmacoterapia, aparición de eventos adversos e incremento en la frecuencia de convulsiones. Con **fenobarbital** se menciona falla de la farmacoterapia (ensayo preclínico). Las causas de los problemas hallados se relacionaron a las propiedades farmacocinéticas de los IFA y las características únicas de algunos pacientes epilépticos. Consecuentemente, según los autores, la sustitución genérica de FAE afecta el éxito del tratamiento y la calidad de vida de los pacientes. Los autores encontraron que varias de las guías de las sociedades internacionales recomiendan que los pacientes epilépticos bien controlados eviten la sustitución, sea de productos de marca a genéricos, de genéricos a marca, o de un genérico a otro (Atif, Azeem y Sarwar, 2016).

GABAPENTINA		
Formas farmacéuticas disponibles en Argentina ^a	Comprimidos (recubiertos)	100 mg, 300 mg, 600 mg, 800 mg
	Cápsulas duras	100 mg, 300 mg, 400 mg
Marcas comerciales disponibles (especialidades medicinales y laboratorios productores)* ^a	Alidal (Investi Farma SA), Arapentin (Química Ariston SAICIF), Axilep (Apotex SA), Elifer (Lab. Casasco SAIC), Gabapentin Vannier (Lab. Vannier SA), Logistic (Craveri SAIC), Neurontin (Pfizer SRL), Ultraneural (Monte Verde SA). <i>* Independientemente de las presentaciones</i>	
Recomendaciones		
Consultar los “ALGUNOS PRINCIPIOS PARA LA SUSTITUCIÓN FARMACÉUTICA DE MEDICAMENTOS ANTIEPILÉPTICOS” (ver p. 5).		
<ul style="list-style-type: none"> • No hay datos específicos que sugieran que el intercambio cause problemas en la práctica clínica. En estas circunstancias, resulta razonable permitir la sustitución en la mayoría de los pacientes. • Actualmente el uso mayoritario de gabapentina es en dolor neuropático, donde las dosis son menos críticas que en epilepsia. • Categoría MHRA 3: es aceptable la prescripción genérica a menos que haya una razón para no hacerlo (por ejemplo: ansiedad del paciente, riesgo de confusión causado por diferentes esquemas terapéuticos que pueden llevar a errores de dosificación). 		
Fundamento		
<p>Tiempo de vida media^{b,c}: Gabapentina: adultos, aproximadamente de 5-7 h; pediatría, 4,44 h. En pacientes con insuficiencia renal, 6,5-52 h.</p> <p>Sistema de Clasificación Biofarmacéutica^d: clase III (alta solubilidad/baja permeabilidad). Sistema de Clasificación Biofarmacéutica de Disposición^{e,f}: clase III, con baja o nula incidencia de <i>rash</i> (reacción adversa cutánea).</p> <p>Se hallaron dos revisiones sistemáticas (Yamada y Welty, 2011, y Atif, Azeem y Sarwar, 2016) y 7 estudios observacionales que abarcan la sustitución genérica de FAE, incluyendo a gabapentina.</p> <p>En la primera revisión (Yamada y Welty, 2011) se realizó una búsqueda bibliográfica entre 1980 y 2010, incluyendo estudios retrospectivos (7) y prospectivos (13) de sustitución genérica para 12 FAE: carbamazepina, fenitoína, lamotrigina, topiramato, valproato, etosuximida, gabapentina, levetiracetam, oxcarbazepina, fenobarbital, primidona y zonisamida. De los estudios retrospectivos, 4 involucraron múltiples FAE (los 3 restantes a lamotrigina o topiramato) y mostraron una relación significativa entre sustitución genérica e incremento del uso de recursos sanitarios debido a convulsiones o toxicidad, si bien sus diseños no eran muy rigurosos. Los estudios prospectivos con pacientes, en general, presentaron mejores diseños metodológicos (aunque ninguno involucraba gabapentina) y no mostraron diferencias entre productos de marca y genéricos en cuanto a parámetros farmacocinéticos de bioequivalencia (área bajo la curva y concentraciones plasmáticas máximas). Dichos productos tampoco mostraron diferencias significativas en la frecuencia de convulsiones; aunque algunos estudios prospectivos mostraron diferencias significativas en parámetros farmacocinéticos, pero no en los utilizados para determinar bioequivalencia. Los autores afirmaron que existía inconsistencia entre los estudios retrospectivos y prospectivos de sustitución genérica de FAE. Los mayores niveles de evidencia indicaron que no debería haber problema con la sustitución genérica, pese a que algunos pacientes son más propensos a dificultades con los productos genéricos (Yamada y Welty, 2011).</p> <p>En la revisión de Atif, Azeem y Sarwar (2016) se resumieron las recomendaciones de sociedades internacionales para tratar pacientes epilépticos, se identificaron estudios relevantes que demostraron problemas potenciales y se presentaron recomendaciones referidas a sustitución</p>		

GABAPENTINA

genérica de FAE (se seleccionaron 68 estudios correspondientes a 15 IFA: carbamazepina, fenitoína, valproato, fenobarbital, etosuximida, **gabapentina**, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, topiramato, tiagabina, vigabatrina, primidona, fellebamato y zonisamida). Los problemas potenciales vinculados con la sustitución genérica se agruparon en aspectos de bioequivalencia, falla de la farmacoterapia, aparición de eventos adversos e incremento en la frecuencia de convulsiones. Este último problema se destacó para **gabapentina**. Las causas de los problemas hallados se relacionaron a las propiedades farmacocinéticas de los IFA y las características únicas de algunos pacientes epilépticos. Consecuentemente, según los autores, la sustitución genérica de FAE afecta el éxito del tratamiento y la calidad de vida de los pacientes. Respecto de las sociedades internacionales, varias guías recomiendan que los pacientes epilépticos bien controlados eviten la sustitución, sea de productos de marca a genéricos, de genéricos a marca, o de un genérico a otro (Atif, Azeem y Sarwar, 2016).

Un estudio de 2008 utilizó la base de datos de *Régie de l'Assurance Maladie du Québec*, entre abril de 1998 y julio de 2006, y las demandas espontáneas de atención médica y farmacéutica. Se analizó la sustitución de lamotrigina y la comparó con las tasas de *switchback* en otros 3 FAE y 3 medicamentos antihipertensivos o hipolipemiantes ("no FAE"), todos de uso crónico. Entre los FAE, el porcentaje de politerapia fue > 50%; en cambio, en usuarios de "no FAE" fue ≤ 3%. Las proporciones de intercambio a FAE genéricos fueron: 19% para clobazam, con un 44% de *switchback*; 45% para **gabapentina** y 31% de retorno; 72% para carbamazepina de liberación controlada y 21% de retorno; 28% para lamotrigina y *switchback* de 28%. Para los "no FAE" la sustitución genérica fue de 41-90% y el retorno de 8-9%, aproximadamente (LeLorier et al, 2008).

En otro estudio, Bautista et al. (2011) indagaron mediante una encuesta, los factores asociados con el incremento en las convulsiones y efectos adversos luego de la sustitución (*switching*) genérica de 9 IFA (carbamazepina, fenitoína, **gabapentina**, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, topiramato, valproato y zonisamida). Se encuestaron pacientes adultos con epilepsia y se utilizaron análisis univariado (para asociar las variables con aumento de convulsiones y efectos adversos) y regresión logística binaria (para la independencia de la asociación). De los pacientes que experimentaron *switching*, 26% informaron aumento en la frecuencia de convulsiones, lo que se asoció con un alto recuento de convulsiones y los puntajes del cuestionario BMQ-G (*Beliefs About Medicines-General*), pero estas variables no resultaron independientes. Un 21% reportaron incremento en las reacciones adversas y se asociaron con la raza afroamericana y altos puntajes del cuestionario BMQ-G, resultando estos puntajes independientes al aumento de reacciones adversas. Una alta línea basal en el recuento de convulsiones está asociada con un incremento en la frecuencia de convulsiones, mientras que altos puntajes BMQ-G están asociados con un aumento de la frecuencia de convulsiones y efectos adversos, cuando los pacientes cambian de producto de marca a genérico (Bautista, Gonzales y Jain, 2011).

En un estudio de casos y controles en EEUU, se investigó la asociación entre intercambio (*switching*) a productos bioequivalentes de los 10 FAE más utilizados de la muestra: fenitoína, valproato, topiramato, levetiracetam, lamotrigina, clonazepam, carbamazepina, **gabapentina**, zonisamida y primidona) y tratamiento emergente para un evento relacionado a convulsiones. Los FAE clásicos (carbamazepina, fenitoína y valproato) tuvieron sustituciones infrecuentes comparados con los más nuevos que no se asociaron con estos eventos. Con **gabapentina** se presentaron 57 casos, que requirieron internación o atención de emergencia, y 31 controles de consulta ambulatoria, representando un 4,7% de intercambio promedio del total de sustituciones analizadas. Se halló una modesta asociación entre cambio de producto farmacéutico y eventos convulsivos. Se sugirió que el comportamiento de *switching* por sí solo puede conducir a convulsiones, independientemente de la medicación (FAE) o el tipo de sustitución (de marca a genérico, genérico a marca, o entre genéricos). Otra enfermedad o características ambientales podrían contribuir a esta asociación. Basados en estos y otros hallazgos, se sugirió que los profesionales sanitarios y pacientes deberían ser cautelosos respecto de la sustitución genérica (Hansen, Nguyen y Sullivan, 2013).

GABAPENTINA

Yu et al. (2013) investigaron la sustitución genérica de **gabapentina** en voluntarios sanos mediante un estudio comparativo de biodisponibilidad para 3 productos genéricos y uno de marca. Todas las formulaciones genéricas resultaron bioequivalentes a la de marca (e, incluso, entre ellas), es decir intercambiables. Asimismo, los perfiles de seguridad de las diferentes formulaciones fueron comparables. Ello confirmó que no existía incertidumbre con la sustitución genérica de **gabapentina** (Yu et al., 2013).

Lai et al. (2016) compararon la persistencia (definida como la duración del tratamiento desde el día de inicio con el FAE hasta la fecha de discontinuación, cambio/sustitución, hospitalización debida a convulsiones o baja en la base de datos, lo que ocurriese primero) de varios FAE (carbamazepina, oxcarbazepina, **gabapentina**, lamotrigina, topiramato, ácido valproico y fenitoína) en una población de Asia con epilepsia, a través de un estudio de cohorte retrospectivo. El resultado principal fue persistencia. Comparados con el grupo de carbamazepina, la persistencia entre FAE fue variada y resultó mejor para oxcarbazepina, ácido valproico, lamotrigina y topiramato; similar para **gabapentina**, y peor para fenitoína (Lai et al., 2016).

Un estudio de tipo caso-cruzado con base poblacional, utilizando el *Medicaid Analytic eXtract* y una base de datos comercial de un seguro de salud de EEUU, identificó más de 80000 usuarios de 9 FAE diferentes (carbamazepina, valproato, etosuximida, **gabapentina**, lamotrigina, levetiracetam, fenitoína, topiramato y zonisamida) con disponibilidad de productos genéricos que experimentaron un ingreso hospitalario o atención en urgencias relacionada a convulsiones, entre 2000 y 2013. Se valoró si recibieron una provisión del mismo FAE y marca, u otra distinta. Los usuarios de **gabapentina** que experimentaron al menos una sustitución fueron 778, mientras que los que mantuvieron la misma marca fueron 8159 pacientes. El proceso de reaprovisionamiento en sí mismo –con o sin sustitución genérica– se asoció con un incremento del 8% de eventos relacionados a convulsiones si se realizaba durante el período de emergencia (inmediatamente previo al evento) respecto del período de control (anterior). Tras ajustar el proceso de reaprovisionamiento, no hubo asociación entre la sustitución y las visitas o consultas hospitalarias relacionadas a convulsiones; es decir que no hubo un riesgo adicional por la sustitución genérica. Los genéricos bioequivalentes, según normas de la FDA disponibles en EEUU, se presentaron como opciones clínicamente seguras (Kesselheim et al., 2016).

En un estudio de cohorte poblacional, Molinier et al. (2017) con datos de 4 años del sistema de seguro de salud de Francia, estimaron la tasa de *switchback* (retorno a producto innovador) para 7 FAE (carbamazepina, **gabapentina**, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, topiramato y valproato) comparada con los betabloqueantes y neurolépticos. Los FAE tuvieron una tasa de *switchback* de 62% y presentaron una mayor probabilidad de falla comparados con los betabloqueantes (Molinier et al., 2017).

LAMOTRIGINA		
Formas farmacéuticas disponibles en Argentina ^a	Comprimidos dispersables	5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg
	Cpr. liberación extendida	100 mg
Marcas comerciales disponibles (especialidades medicinales y laboratorios productores)* ^a	Epilepax (Ivax Argentina SA), Lagotran (Lab. Beta SA), Lamictal (GlaxoSmithKline Argentina SA), Lamirax (Lab. Elea Phoenix SA), Lamocas y Lamocas XR (Lab. Casasco SAIC), Latrigin (Baliarda SA). * <i>Independientemente de las presentaciones</i>	
Recomendaciones		
Consultar los “ALGUNOS PRINCIPIOS PARA LA SUSTITUCIÓN FARMACÉUTICA DE MEDICAMENTOS ANTIEPILÉPTICOS” (ver p. 5).		
<ul style="list-style-type: none"> • Hay numerosa evidencia que respalda la sustitución por productos bioequivalentes, y algunos países tienen programas de intercambio obligatorios para lamotrigina. • Categoría MHRA 2: considerar la sustitución de acuerdo al juicio del prescriptor. • En Argentina, lamotrigina es un IFA que requiere estudios de bioequivalencia. 		
Fundamento		
<p>Tiempo de vida media^{b,c}:</p> <p>Lamotrigina^b: adultos voluntarios sanos 25,4-70,3 h; pacientes con epilepsia, 12,6-58,8 h; adultos mayores, 31,2 h; pacientes pediátricos, 7-65,8 h, y pacientes con insuficiencia renal, 13-57,4 h.</p> <p>Lamotrigina^c: en pacientes con uso concomitante de:</p> <p><i>ácido valproico</i>: adultos, 59 h; niños de 10 meses a 5 años, 45 h; niños de 5 a 11 años, 66 h.</p> <p><i>carbamazepina, fenobarbital, fenitoína o primidona</i>: adultos, 13 o 14 h (con dosis múltiples o única de lamotrigina, respectivamente); niños de 10 meses a 5 años, 8 h; niños de 5 a 11 años, 7 h.</p> <p><i>carbamazepina, fenobarbital, fenitoína o primidona, con ácido valproico</i>: adultos, 27 h; niños de 5 a 11 años, 19 h.</p> <p>Sistema de Clasificación Biofarmacéutica^d: en dosis de 2-25 mg, clase I (alta solubilidad/alta permeabilidad); otras dosis, clase II (baja solubilidad/alta permeabilidad).</p> <p>Sistema de Clasificación Biofarmacéutica de Disposición^{e,f}: clase II, con alta incidencia de <i>rash</i> (reacción adversa cutánea).</p> <p>Se hallaron dos revisiones sistemáticas, cuatro estudios observacionales y dos de bioequivalencia que abarcan la sustitución genérica de FAE, incluyendo a lamotrigina.</p> <p>En la primera revisión (Atif, Azeem y Sarwar, 2016), se resumieron las recomendaciones de sociedades internacionales para tratar pacientes epilépticos, se identificaron estudios relevantes que demostraron problemas potenciales y se presentaron recomendaciones referidas a sustitución genérica de FAE (se seleccionaron 68 estudios correspondientes a 15 IFA: carbamazepina, fenitoína, valproato, fenobarbital, etosuximida, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, topiramato, tiagabina, vigabatrina, primidona, felbamato y zonisamida). Los problemas potenciales vinculados con la sustitución genérica observados con lamotrigina fueron: aspectos de bioequivalencia, aparición de eventos adversos e incremento en la frecuencia de convulsiones. Las causas se relacionaron a las propiedades farmacocinéticas de los IFA y las características únicas de algunos pacientes epilépticos. Según los autores, la sustitución genérica de FAE afecta el éxito del tratamiento y la calidad de vida de los pacientes. Respecto de las sociedades internacionales, varias guías recomiendan que los pacientes epilépticos bien controlados debieran evitar la sustitución, sea de productos de marca a genéricos, de genéricos a marca, o de un genérico a otro (Atif, Azeem y Sarwar, 2016).</p> <p>En la segunda revisión, Kwan y Palmi (2017) recuperaron 14 estudios retrospectivos: 4 referidos a</p>		

LAMOTRIGINA

FAE específicos (**lamotrigina**, topiramato, fenitoína y valproato), 9 reunían datos de múltiples FAE (*pooled*) y uno combinaba FAE específicos (**lamotrigina**, topiramato, oxcarbazepina y levetiracetam) y varios hallazgos agrupados (*pooled*). Valoraron los efectos de una sustitución (*switching*) de FAE en pacientes con epilepsia, entendidos como consultas ambulatorias y por guardia (sala de urgencia), hospitalización y duración de la internación (entre 1980 y octubre de 2016). Los resultados fueron conflictivos. Para **lamotrigina**, 1/3 estudios retrospectivos asociaron la sustitución con un incremento en las consultas ambulatorias y duración de la hospitalización, mientras que los otros dos no, ni con atención por guardia u hospitalización. Algunos factores a considerar fueron: diferencias inter-estudios en el tipo de análisis realizado (datos agrupados *pooled* vs. FAE/IFA individual), las covariables usadas para el ajuste de datos y el tipo de sustitución examinada (Kwan y Palmi, 2017).

Un estudio de 2008 utilizó la base de datos de *Régie de l'Assurance Maladie du Québec*, entre abril de 1998 y julio de 2006, y las demandas espontáneas de atención médica y farmacéutica. Se analizó la sustitución de **lamotrigina** y la comparó con las tasas de *switchback* en otros 3 FAE y 3 medicamentos antihipertensivos o hipolipemiantes ("no FAE"), todos de uso crónico. Entre los FAE, el porcentaje de politerapia fue > 50%; en cambio, en usuarios de "no FAE" fue ≤ 3%. Las proporciones de intercambio a FAE genéricos fueron: 19% para clobazam, con un 44% de *switchback*; 45% para gabapentina y 31% de retorno; 72% para carbamazepina de liberación controlada y 21% de retorno; 28% para **lamotrigina** y *switchback* de 28%. Para los "no FAE" la sustitución genérica fue de 41-90% y el retorno de 8-9%, aproximadamente (LeLorier et al, 2008).

En un estudio de casos y controles de EEUU se investigó la asociación entre intercambio (*switching*) a productos genéricos bioequivalentes de los 10 FAE más utilizados de la muestra (fenitoína, valproato, topiramato, levetiracetam, **lamotrigina**, clonazepam, carbamazepina, gabapentina, zonisamida y primidona) y tratamiento emergente para un evento relacionado a convulsiones. Los FAE clásicos (carbamazepina, fenitoína y valproato) tuvieron sustituciones infrecuentes comparados con los más nuevos, que no se asociaron con estos eventos. Para **lamotrigina** se presentaron 229 casos, que requirieron internación o atención de emergencia, y 185 controles de consulta ambulatoria, representando un 22,0% de intercambio promedio del total de sustituciones analizadas. Se halló una modesta asociación entre *switching* y eventos convulsivos. Se observó que el comportamiento de *switching* por sí solo puede conducir a convulsiones, independientemente de la medicación (IFA) o el tipo de sustitución (de marca a genérico, genérico a marca, o entre genéricos). Otra enfermedad o características ambientales pueden contribuir a esta asociación. Basados en estos y otros hallazgos, se sugirió que los profesionales sanitarios y pacientes deberían ser cautelosos respecto de la sustitución genérica (Hansen, Nguyen y Sullivan, 2013).

Lai et al. (2016) compararon la persistencia (definida como la duración del tratamiento desde el día de inicio con el FAE hasta la fecha de discontinuación, cambio/sustitución, hospitalización debida a convulsiones o baja en la base de datos, lo que ocurriese primero) de varios FAE (carbamazepina, oxcarbazepina, gabapentina, **lamotrigina**, topiramato, ácido valproico y fenitoína) en una población de Asia con epilepsia, a través de un estudio de cohorte retrospectivo. El resultado principal fue persistencia. Comparados con el grupo de carbamazepina, la persistencia entre FAE fue variada y resultó mejor para oxcarbazepina, ácido valproico, **lamotrigina** y topiramato; similar para gabapentina, y peor para fenitoína (Lai et al., 2016).

Un estudio de tipo caso-cruzado con base poblacional, utilizando el *Medicaid Analytic eXtract* y una base de datos comercial de un seguro de salud de EEUU, identificó más de 80000 usuarios de 9 FAE diferentes, con disponibilidad de versiones genéricas (carbamazepina, valproato, etosuximida, gabapentina, **lamotrigina**, levetiracetam, fenitoína, topiramato y zonisamida) que experimentaron un ingreso hospitalario o atención en urgencias relacionada a convulsiones, entre 2000 y 2013. Se valoró si recibieron una provisión del mismo FAE y marca, u otra distinta. Los usuarios de **lamotrigina** que experimentaron al menos una sustitución fueron 1119, mientras que los que mantuvieron la misma marca fueron 11810. El proceso de reaprovisionamiento en sí mismo –con o sin sustitución genérica– se asoció con un incremento del 8% de eventos relacionados a convulsiones si se realizaba

LAMOTRIGINA

durante el período de emergencia (inmediatamente previo al evento) respecto del período de control (anterior). Tras ajustar el proceso de reaprovisionamiento, no hubo asociación entre la sustitución y las visitas o consultas hospitalarias relacionadas a convulsiones; es decir que no hubo un riesgo adicional por la sustitución genérica. Los genéricos bioequivalentes, aprobados según normas de la FDA y disponibles en EEUU, se presentaron como opciones clínicamente seguras (Kesselheim et al., 2016).

En un análisis retrospectivo en una base de datos de monitorización terapéutica de medicamentos (MTM) especializada en neurofarmacología clínica, Contin et al. valoraron la variación intrasujeto en las concentraciones plasmáticas de **lamotrigina** (LTG), levetiracetam (LEV) y topiramato (TPM) tras la sustitución genérica en una población de pacientes con epilepsia estabilizados con un medicamento de marca. La principal variable de resultado fue la proporción de pacientes quienes, luego de sustitución del medicamento de marca por genérico, mostraron un cambio mayor a $\pm 20\%$ en las concentraciones plasmáticas del FAE comparado con la proporción de pacientes control que presentaron un cambio en las concentraciones plasmáticas del FAE de la misma envergadura mientras recibían formulaciones de marca estables a lo largo de repetidas mediciones de MTM. 50 pacientes con **LTG** mostraron al menos una medición MTM mientras recibieron FAE genéricos que cumplían con los criterios de inclusión para el análisis y fueron comparados con 200 pacientes control. La proporción de pacientes que presentaron un cambio intrasujeto mayor a $\pm 20\%$ en las concentraciones plasmáticas de FAE fue similar en el grupo de marca vs. genérico comparado con el grupo control para **LTG** (22% vs 33%) y LEV (44% vs. 38%), mientras que fue mayor en el grupo control para TPM (41% vs. 6%, $p=0,01$). Los autores concluyeron que se puede observar una significativa variabilidad interdía en las concentraciones plasmáticas intrapaciente de **LTG**, LEV y TPM incluso en pacientes estabilizados con el mismo FAE de marca a lo largo del tiempo. Los autores sugirieron que cualquier cambio en la concentración plasmática de un FAE y en los posibles efectos clínicos relacionados tras una sustitución genérica podría no necesariamente estar relacionado con el intercambio. Estos resultados deberían ser confirmados con estudios clínicos de mayor tamaño, prospectivos, ciegos, randomizados y controlados en pacientes (Contin et al., 2016).

Ting et al. (2015) evaluaron la bioequivalencia de un genérico de **lamotrigina** - declarado bioequivalente con el producto de referencia de EEUU en voluntarios sanos- en pacientes, a fin de establecer si el genérico era también bioequivalente en ellos. Se incluyeron 34 pacientes adultos con epilepsia y problemas potenciales de sustitución genérica ("*generic brittle*" patients). El estudio fue randomizado, doble ciego, cruzado, en estado estacionario y repetitivo (4 periodos: 2 con **lamotrigina** de referencia y 2 con el genérico). Los problemas potenciales de intercambiabilidad eran: un informe previo de exacerbación de convulsiones o efectos adversos tras el cambio de producto y efectos adversos intolerables o convulsiones refractarias durante el año previo al estudio. El medicamento genérico fue bioequivalente al de marca, incluso la variabilidad intrasujeto fue similar a la del estudio con voluntarios sanos. Según los autores, los resultados en pacientes epilépticos "*generic brittle*" respaldan la solidez de los estándares de bioequivalencia de la FDA.

El estudio EQUIGEN (*Equivalence among Generic Antiepileptic Drugs*) comparó las concentraciones plasmáticas de **lamotrigina** en estado estacionario de 33 pacientes adultos con epilepsia (reclutados entre abril de 2013 y agosto de 2014) que sufrieron el cambio repetido entre dos productos genéricos de **lamotrigina** identificados como los de más alta y baja biodisponibilidad entre los de liberación inmediata disponibles en EEUU. Consistió en un ensayo clínico de dosis crónicas randomizado, doble ciego y cruzado (2 secuencias en 4 períodos). El objetivo primario del estudio fue evaluar la bioequivalencia entre los dos productos genéricos. Los resultados obtenidos indicaron bioequivalencia entre los genéricos, y no se observaron cambios significativos en el control de convulsiones y efectos adversos. Ello proporcionó evidencia de que, al menos para **lamotrigina** con los estándares de bioequivalencia de EEUU, las dudas acerca de la sustitución genérica estaban en gran medida fuera de lugar (Privitera et al., 2016).

LEVETIRACETAM		
Formas farmacéuticas disponibles en Argentina ^a	Comprimidos (recubiertos)	500 mg, 1000 mg
	Cpr. liberación prolongada	500 mg, 750 mg
	Solución oral	10% (P/V)=100 mg/mL
	Inyectables	500 mg/5 mL
Marcas comerciales disponibles (especialidades medicinales y laboratorios productores)* ^a <i>* Independientemente de las presentaciones</i>	Callexe y Callexe XR (Lab. Casasco SAIC), Keppra (GlaxoSmithKline Argentina SA), Levaxon (HLB Pharma Group SA), Levecom y Levecom XR (Baliarda SA), Levetiracetam Richet (Lab. Richet SA), Levital (Investi Farma SA), Levron (Lab. Rontag SA), Molival (Lab. Temis Lostaló SA), Vecetam (Lab. Richmond SACIF).	
Recomendaciones		
<p>Consultar los “ALGUNOS PRINCIPIOS PARA LA SUSTITUCIÓN FARMACÉUTICA DE MEDICAMENTOS ANTIEPILEPTICOS” (ver p. 5).</p> <ul style="list-style-type: none"> • No hay datos específicos que sugieran que el intercambio cause problemas en la práctica clínica. En estas circunstancias, resulta razonable permitir la sustitución en la mayoría de los pacientes. • Categoría MHRA 3: es aceptable la prescripción genérica a menos que haya una razón para no hacerlo (por ejemplo: ansiedad del paciente, riesgo de confusión causado por diferentes esquemas terapéuticos que pueden llevar a errores de dosificación). • En Argentina, levetiracetam es un IFA que requiere estudios de bioequivalencia. 		
Fundamento		
<p>Tiempo de vida media^{b,c}: Levetiracetam: adultos, 6-8 h^{b,c} (7-8 h en voluntarios sanos, 5-8 en pacientes epilépticos y aproximadamente 10 h en adultos mayores)^b; pacientes pediátricos (1 mes a 4 años), ^b 5,3 h; neonatos, 18 h (rango 6-28 h). En pacientes con insuficiencia renal y hepática ^b, 11,4 h. La t_{1/2} es independiente de la dosis y no es afectada por el uso concomitante de otros FAE^b. Metabolito [ucb L057]^b: 8,4 h en voluntarios sanos.</p> <p>Sistema de Clasificación Biofarmacéutica^d: clase III (alta solubilidad/baja permeabilidad). Sistema de Clasificación Biofarmacéutica de Disposición^{e,f}: clase III, con baja incidencia de <i>rash</i> (reacción adversa cutánea).</p> <p>Se hallaron dos revisiones sistemáticas (Atif, Azeem y Sarwar, 2016 y Kwan y Palmmini, 2017) y 7 estudios observacionales que abarcan la sustitución genérica de FAE, incluyendo a levetiracetam.</p> <p>En la revisión de Atif, Azeem y Sarwar (2016) se resumieron las recomendaciones de sociedades internacionales para tratar pacientes epilépticos, se identificaron estudios relevantes que demostraron problemas potenciales y se presentaron recomendaciones referidas a sustitución genérica de FAE (se seleccionaron 68 estudios correspondientes a 15 IFA: carbamazepina, fenitoína, valproato, fenobarbital, etosuximida, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, topiramato, tiagabina, vigabatrina, primidona, felbamato y zonisamida). Los problemas potenciales vinculados con la sustitución genérica observados con levetiracetam fueron: aparición de eventos adversos e incremento en la frecuencia de convulsiones. Las causas se relacionaron a las propiedades farmacocinéticas de los IFA y las características únicas de algunos pacientes epilépticos. Según los autores, la sustitución genérica de FAE afecta el éxito del tratamiento y la calidad de vida de los pacientes. Respecto de las sociedades internacionales, varias guías recomiendan que los pacientes epilépticos bien controlados eviten la sustitución, sea de productos de marca a genéricos, de genéricos a marca, o de un genérico a otro (Atif, Azeem y Sarwar, 2016).</p>		

LEVETIRACETAM

Kwan y Palmmini (2017) recuperaron 14 estudios retrospectivos: 4 referidos a FAE específicos (lamotrigina, topiramato, fenitoína y valproato), 9 reunían datos de múltiples FAE (*pooled*) y uno combinaba FAE específicos (lamotrigina, topiramato, oxcarbazepina y **levetiracetam**) y varios hallazgos agrupados (*pooled*). Valoraron los efectos de una sustitución (*switching*) de FAE en pacientes con epilepsia, entendidos como consultas ambulatorias y por guardia (sala de urgencia), hospitalización y duración de la internación (entre 1980 y octubre de 2016). Los resultados fueron conflictivos; no se asoció la sustitución de **levetiracetam** con un incremento en las consultas ambulatorias y duración de la hospitalización ni con atención por guardia u hospitalización. Algunos factores a considerar respecto a las inconsistencias fueron: diferencias interestudios en el tipo de análisis realizado (datos agrupados *pooled* vs. FAE individual), las covariables usadas para el ajuste de datos y el tipo de sustitución examinada (Kwan y Palmmini, 2017).

En un estudio de casos y controles en EEUU, se investigó la asociación entre intercambio (*switching*) a productos bioequivalentes de los 10 FAE más utilizados de la muestra: fenitoína, valproato, topiramato, **levetiracetam**, lamotrigina, clonazepam, carbamazepina, gabapentina, zonisamida y primidona) y tratamiento emergente para un evento relacionado a convulsiones. Los FAE clásicos (carbamazepina, fenitoína y valproato) tuvieron sustituciones infrecuentes comparados con los más nuevos, que no se asociaron con estos eventos. (**levetiracetam**: 260 casos y 213 controles. Se halló una modesta asociación entre cambio de FAE y eventos convulsivos. Se sugirió que el comportamiento de *switching* por sí solo puede conducir a convulsiones, independientemente de la medicación (IFA) o el tipo de sustitución (de medicamento de marca a genérico, de genérico a marca, o entre genéricos). Otra enfermedad o características ambientales pueden contribuir a esta asociación. Basados en estos y otros hallazgos, se sugirió que los profesionales sanitarios y pacientes deberían ser cautelosos respecto de la sustitución genérica (Hansen, Nguyen y Sullivan, 2013).

Un estudio de tipo caso-cruzado con base poblacional, utilizando el *Medicaid Analytic eXtract* y una base de datos comercial de un seguro de salud de EEUU, identificó más de 80000 usuarios de 9 FAE diferentes (carbamazepina, valproato, etosuximida, gabapentina, lamotrigina, **levetiracetam**, fenitoína, topiramato y zonisamida) con disponibilidad de productos genéricos que experimentaron un ingreso hospitalario o atención en urgencias relacionada a convulsiones, entre 2000 y 2013. Se valoró si recibieron una provisión del mismo FAE y marca, u otra distinta. Se valoró si recibieron una provisión del mismo FAE y marca u otra diferente. Los usuarios de **levetiracetam** que experimentaron al menos una sustitución fueron 1252, mientras que los que mantuvieron la misma marca fueron 8606 pacientes. El proceso de reaprovisionamiento en sí mismo –con o sin sustitución genérica– se asoció con un incremento del 8% de eventos relacionados a convulsiones si se realizaba durante el período de emergencia (inmediatamente previo al evento) respecto del período de control (anterior). Tras ajustar el proceso de reaprovisionamiento, no hubo asociación entre la sustitución y las visitas o consultas hospitalarias relacionadas a convulsiones; es decir que no hubo un riesgo adicional por la sustitución genérica. Los genéricos bioequivalentes, según normas de la FDA disponibles en EEUU, se presentaron como opciones clínicamente seguras (Kesselheim et al., 2016).

En un estudio de cohorte poblacional, Molinier et al. (2017) con datos de 4 años del sistema de seguro de salud de Francia, estimaron la tasa de *switchback* (retorno a producto innovador) para 7 FAE (carbamazepina, gabapentina, lamotrigina, **levetiracetam**, oxcarbazepina, topiramato y valproato) comparada con los betabloqueantes y neurolépticos. Los FAE tuvieron una tasa de *switchback* de 62% y presentaron una mayor probabilidad de falla comparados con los betabloqueantes (Molinier et al., 2017).

En un análisis retrospectivo de datos recolectados y almacenados en la base de datos de monitorización terapéutica de medicamentos (MTM), Contin et al. (2016) intentaron valorar la variación intrasujeto en las concentraciones plasmáticas de lamotrigina (LTG), **levetiracetam (LEV)** y topiramato (TPM) tras la sustitución genérica comparada con un régimen estable del medicamento de marca en una población de pacientes con epilepsia. La principal variable de resultado fue la proporción de pacientes quienes, luego de sustitución del medicamento de marca por genérico,

LEVETIRACETAM

mostraron un cambio mayor a $\pm 20\%$ en las concentraciones plasmáticas del FAE comparado con la proporción de pacientes control que presentaron un cambio en las concentraciones plasmáticas del FAE de la misma envergadura mientras recibían formulaciones de marca estables a lo largo de repetidas mediciones de MTM. 27 pacientes mostraron al menos una medición MTM con **LEV** mientras recibieron FAE genéricos que cumplían con los criterios de inclusión para el análisis y fueron comparados con 120 pacientes control. La proporción de pacientes que presentaron un cambio intrasujeto mayor a $\pm 20\%$ en las concentraciones plasmáticas de FAE fue similar en el grupo de marca vs. genérico comparado con el grupo control para LTG (22% vs. 33%) y **LEV** (44% vs. 38%), mientras que fue mayor en el grupo control para TPM (41% vs. 6%, $p=0,01$). Los autores concluyeron que una significativa variabilidad interdía en las concentraciones plasmáticas intrapaciente de LTG, **LEV** y TPM puede observarse incluso en pacientes estabilizados con el mismo FAE de marca a lo largo del tiempo. Los autores sugieren que cualquier cambio en la concentración plasmática de un FAE/IFA y en los posibles efectos clínicos relacionados tras una sustitución genérica podría no necesariamente estar relacionado con el intercambio. Estos resultados deberían ser confirmados con estudios clínicos de mayor tamaño, prospectivos, ciegos, randomizados y controlados en personas con epilepsia (Contin et al., 2016).

En Grecia se realizó un estudio de bioequivalencia para **levetiracetam (LEV)** de marca vs. genérico, en 12 pacientes epilépticos, en un escenario clínico de rutina (Markoula et al., 2017). El estudio fue prospectivo, abierto, no randomizado, en fase estacionaria y de múltiples dosis. Se evaluó también eficacia clínica y tolerabilidad de la sustitución por genérico. Los pacientes tratados con **LEV** de marca fueron seguidos por 4 semanas y, luego, se les intercambiaron por **LEV** genérico durante otras 4 semanas. Se tomaron muestras de sangre al final de cada periodo, para medir las concentraciones de **LEV** y obtener los parámetros farmacocinéticos utilizados para dictaminar bioequivalencia (área bajo la curva y concentración plasmática máxima). También se registraron la frecuencia de convulsiones y los eventos adversos. El producto genérico demostró ser bioequivalente al de marca en pacientes, y no se observaron cambios en la frecuencia de convulsiones ni en los eventos adversos debidos a la sustitución. Se concluyó que el genérico era intercambiable con el de marca (Markoula et al., 2017).

En Suecia, Reimers et al. (2017) examinaron la fluctuación de concentraciones plasmáticas de **levetiracetam (LEV)** en pacientes con epilepsia antes y después de una sustitución genérica. Desarrollaron un estudio naturalista, abierto, prospectivo de 18 semanas en 2 centros. Tras un periodo de 10 semanas, 33 pacientes ambulatorios bajo tratamiento estable con **LEV** de marca, tuvieron una sustitución genérica (N=16) o continuaron con su tratamiento habitual por 8 semanas. Durante el estudio, los pacientes se monitorearon quincenalmente con mediciones séricas de **LEV** y diarios de convulsiones. Los autores no observaron retornos (*switchback*) a **LEV** de marca y las diferencias en las dosis, concentraciones plasmáticas, índice de fluctuación y relación concentración/dosis no fueron significativas. Se observó una gran variabilidad intrasujeto en las concentraciones plasmáticas de ambos grupos. Ninguno de los pacientes libres de convulsiones antes de la inclusión experimentó convulsiones con el producto genérico (Reimers et al., 2017).

En Corea, Gha-Hyun y Dae (2018) evaluaron el riesgo de aumento en la frecuencia de convulsiones tras el reemplazo de un **LEV** de marca por un genérico. Se registraron pacientes con epilepsia tratados con **LEV** de marca, por al menos 6 meses de uso sostenido, y se les asesoró sobre la sustitución a **LEV** genérico. Se analizaron los datos de 6 meses previos y posteriores a la sustitución. El incremento en la frecuencia de convulsiones se definió como $\geq 50\%$ de aumento en la frecuencia de convulsiones luego de la fecha de conversión respecto a la del período anterior. Se analizaron 148 pacientes con epilepsia: 109 (74%) estaban libres de convulsiones antes de la sustitución y 105 permanecieron así después. Tras la sustitución, se observó un aumento en la frecuencia de convulsiones en 7 pacientes (5%) y una disminución en 10 (7%). Los pacientes con disminución de la frecuencia de convulsiones eran significativamente más jóvenes ($p=0,035$) que los que no sufrieron modificación en la frecuencia. Los autores concluyeron que el riesgo de incremento en la frecuencia de convulsiones tras una sustitución genérica fue mínimo. La sustitución genérica de **LEV** fue segura,

LEVETIRACETAM

en general, aunque se requiere un estudio prospectivo de mayor envergadura para corroborar los hallazgos (Gha-Hyun y Dae, 2018).

OXCARBAZEPINA		
Formas farmacéuticas disponibles en Argentina ^a	Comprimidos (recubiertos)	300 mg, 600 mg
	Suspensión	6% (P/V)=60 mg/mL
Marcas comerciales disponibles (especialidades medicinales y laboratorios productores)* ^a	Aurene (Ivax Argentina SA), Rupox (Medipharma SA), Trileptal (Novartis Argentina SA).	
<i>* Independientemente de las presentaciones</i>		
Recomendaciones		
<p>Consultar los “ALGUNOS PRINCIPIOS PARA LA SUSTITUCIÓN FARMACÉUTICA DE MEDICAMENTOS ANTIEPILÉPTICOS” (ver p. 5).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Los limitados estudios indican una gran variabilidad en los niveles plasmáticos con este FAE. En estas circunstancias la sustitución no está respaldada. • Categoría MHRA 2: considerar la sustitución de acuerdo al juicio del prescriptor. • En Argentina, oxcarbazepina es un IFA que requiere estudios de bioequivalencia. 		
Fundamento		
<p>Tiempo de vida media^{b,c}: Oxcarbazepina: 2 h^{b,c} para formulaciones de liberación inmediata por vía oral. Con insuficiencia renal, 19 h (se requiere ajustar la dosificación)^b. Formulaciones de liberación extendida, 7-11 h^b. Metabolito [10-monohidroxi-carbamazepina]^b: 9-11 h.</p> <p>Sistema de Clasificación Biofarmacéutica^d: clase IV (baja solubilidad/baja permeabilidad). Sistema de Clasificación Biofarmacéutica de Disposición^{e,f}: clase II, con alta incidencia de <i>rash</i> (reacción adversa cutánea).</p> <p>Se hallaron dos revisiones sistemáticas y 3 estudios observacionales que abarcan la sustitución genérica de FAE, incluyendo a oxcarbazepina.</p> <p>En la primera revisión (Atif, Azeem y Sarwar, 2016) se resumieron las recomendaciones de sociedades internacionales para tratar pacientes epilépticos, se identificaron estudios relevantes que demostraron problemas potenciales y se presentaron recomendaciones referidas a sustitución genérica de FAE (se seleccionaron 68 estudios correspondientes a 15 IFA: carbamazepina, fenitoína, valproato, fenobarbital, etosuximida, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, topiramato, tiagabina, vigabatrina, primidona, felbamato y zonisamida). El problema potencial vinculado con la sustitución genérica observado con oxcarbazepina fue incremento en la frecuencia de convulsiones. Las causas se relacionaron a las propiedades farmacocinéticas de los IFA y las características únicas de algunos pacientes epilépticos. Según los autores, la sustitución genérica de FAE afecta el éxito del tratamiento y la calidad de vida de los pacientes. Respecto de las sociedades internacionales, varias guías recomiendan que los pacientes epilépticos bien controlados eviten la sustitución, sea de productos de marca a genéricos, de genéricos a marca, o de un genérico a otro (Atif, Azeem y Sarwar, 2016).</p> <p>Kwan y Palmi (2017) recuperaron 14 estudios retrospectivos: 4 referidos a FAE específicos (lamotrigina, topiramato, fenitoína y valproato), 9 reunían datos de múltiples FAE (<i>pooled</i>) y 1 combinaba FAE específicos (lamotrigina, topiramato, oxcarbazepina y levetiracetam) y varios hallazgos agrupados (<i>pooled</i>). Valoraron los efectos de una sustitución (<i>switching</i>) de FAE en pacientes con epilepsia, entendidos como consultas ambulatorias y por guardia (sala de urgencia), hospitalización y duración de la internación (entre 1980 y octubre de 2016). Los resultados fueron conflictivos; no se asoció la sustitución de oxcarbazepina con un incremento en las consultas ambulatorias y duración de la hospitalización ni con atención por guardia u hospitalización. Algunos factores a considerar respecto a las inconsistencias fueron: diferencias interestudios en el tipo de análisis realizado (datos agrupados <i>pooled</i> vs. FAE individual), las covariables usadas para el ajuste de</p>		

OXCARBAZEPINA

datos y el tipo de sustitución examinada (Kwan y Palmini, 2017).

En otro estudio, Bautista et al. (2011) indagaron mediante una encuesta, los factores asociados con el incremento en las convulsiones y efectos adversos luego de la sustitución (*switching*) genérica de 9 IFA (carbamazepina, fenitoína, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, **oxcarbazepina**, topiramato, valproato y zonisamida). Se encuestaron pacientes adultos con epilepsia y se utilizaron análisis univariado (para asociar las variables con aumento de convulsiones y efectos adversos) y regresión logística binaria (para la independencia de la asociación). De los pacientes que experimentaron *switching*, 26% informaron aumento en la frecuencia de convulsiones, lo que se asoció con un alto recuento de convulsiones y los puntajes del cuestionario BMQ-G (*Beliefs About Medicines-General*), pero estas variables no resultaron independientes. Un 21 % reportaron incremento en las reacciones adversas y se asociaron con la raza afroamericana y altos puntajes del cuestionario BMQ-G, resultando estos puntajes independientes al aumento de reacciones adversas. Una alta línea basal en el recuento de convulsiones está asociada con un incremento en la frecuencia de convulsiones, mientras que altos puntajes BMQ-G están asociados con un aumento de la frecuencia de convulsiones y efectos adversos, cuando los pacientes cambian de producto de marca a genérico (Bautista, Gonzales y Jain, 2011).

Lai et al. (2016) compararon la persistencia (definida como la duración del tratamiento desde el día de inicio con el FAE hasta la fecha de discontinuación, cambio/sustitución, hospitalización debida a convulsiones o baja en la base de datos, lo que ocurriese primero) de varios FAE (carbamazepina, **oxcarbazepina**, gabapentina, lamotrigina, topiramato, ácido valproico y fenitoína) en una población de Asia con epilepsia, a través de un estudio de cohorte retrospectivo. El resultado principal fue persistencia. Comparados con el grupo de carbamazepina, la persistencia entre FAE fue variada y resultó mejor para **oxcarbazepina**, ácido valproico, lamotrigina y topiramato; similar para gabapentina, y peor para fenitoína (Lai et al., 2016).

En un estudio de cohorte poblacional, Molinier et al. (2017) con datos de 4 años del sistema de seguro de salud de Francia, estimaron la tasa de *switchback* (retorno a producto innovador) para 7 FAE (carbamazepina, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, **oxcarbazepina**, topiramato y valproato) comparada con los betabloqueantes y neurolépticos. Los FAE tuvieron una tasa de *switchback* de 62% y presentaron una mayor probabilidad de falla comparados con los betabloqueantes (Molinier et al., 2017).

PREGABALINA		
Formas farmacéuticas disponibles en Argentina ^a	Comprimidos (recubiertos, ranurados)	25 mg, 75 mg, 150 mg
	Cápsulas (duras)	25 mg, 50 mg, 75 mg, 150 mg, 300 mg
	Solución oral	2% (P/V)=20 mg/ML
Marcas comerciales disponibles (especialidades medicinales y laboratorios productores)* ^a <i>* Independientemente de las presentaciones</i>	Axual (Ivax Argentina SA), Balfibro (Lab. Buxton SA), Clasica (Craveri SAIC), Doloneutin (Geminis armaceutica SA), Gavaneural (Denver Farma SA), Gavin (Gador SA), Kabian (Lab. Temis Lostaló SA), Linprel (Baliarda SA), Lunel (Química Montpellier SA), Lyrica (Pizer SRL), Mystica (Lab. Richmond SACIF), Neuristan (Lab. Casasco SAIC), PGB (Investi Farma SA), Plenica (Roemmers SAICF), Prebanal (Raymos SACI), Prebital (Monte Verde SA), Prebien (Química Ariston SAICIF), Pregabalina Richet (Lab. Richet SA), Pregabalina Vannier (Lab. Vannier SA), Principal (Lab. Elea Phoenix SA).	
Recomendaciones		
<p>Consultar los “ALGUNOS PRINCIPIOS PARA LA SUSTITUCIÓN FARMACÉUTICA DE MEDICAMENTOS ANTIEPILEPTICOS” (ver p. 5).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Actualmente el uso mayoritario de pregabalina es en dolor neuropático, donde las dosis son menos críticas que en epilepsia. • Categoría MHRA 3: es aceptable la prescripción genérica a menos que haya una razón para no hacerlo (por ejemplo: ansiedad del paciente, riesgo de confusión causado por diferentes esquemas terapéuticos que pueden llevar a errores de dosificación). 		
Fundamento		
<p>Tiempo de vida media^{b,c}: Pregabalina: adultos, 5-6,5 h (media de 6,3 h en sujetos con función renal normal); t_{1/2} dosis dependiente (similar tras dosis única o múltiples). En pacientes pediátricos^b, 3-4 h hasta 6 años y 4-6 h a partir de 7 años.</p> <p>Sistema de Clasificación Biofarmacéutica^d: clase IV (baja solubilidad/baja permeabilidad). Sistema de Clasificación Biofarmacéutica de Disposición^e: clase III.</p> <p>La búsqueda bibliográfica no permitió recuperar estudios relevantes referidos a la sustitución genérica de pregabalina, tal como ocurrió con la ficha de recomendaciones de Bramley (2014).</p> <p>En una actualización 2017 de una guía de epilepsia de Hong Kong, continúa indefinido el nivel de evidencia para pregabalina como monoterapia (Fong et al., 2017).</p>		

TOPIRAMATO		
Formas farmacéuticas disponibles en Argentina ^a	Comprimidos (recubiertos)	25 mg, 50 mg, 100 mg
	Cápsulas	15 mg, 25 mg
Marcas comerciales disponibles (especialidades medicinales y laboratorios productores)* ^a	Epilacalm (Apotex SA), Epistal (Lab. Casasco SAIC), Neutop (Lab. Elea Phoenix SA), Topamac y Topamac Sprinkle (Janssen Cilag Farmacéutica SA), Topictal (Monte Verde SA), Topiramato Cevallos (Cevallos Salud SRL). <i>* Independientemente de las presentaciones</i>	
Recomendaciones		
<p>Consultar los “ALGUNOS PRINCIPIOS PARA LA SUSTITUCIÓN FARMACÉUTICA DE MEDICAMENTOS ANTIEPILEPTICOS” (ver p. 5).</p> <ul style="list-style-type: none"> • La evidencia limitada respaldaría una sustitución cautelosa en la mayoría de los pacientes. • Categoría MHRA 2: considerar la sustitución de acuerdo al juicio del prescriptor. • En Argentina, topiramato es un IFA que requiere estudios de bioequivalencia. 		
Fundamento		
<p>Tiempo de vida media^{b,c}: Topiramato: 21 h^{b,c}; en pacientes geriátricos, 13% más prolongado^b. Pacientes con insuficiencia renal, 59 h^b.</p> <p>Sistema de Clasificación Biofarmacéutica^d: clase III (alta solubilidad/baja permeabilidad). Sistema de Clasificación Biofarmacéutica de Disposición^{e,f}: clase III, con baja o nula incidencia de <i>rash</i> (reacción adversa cutánea).</p> <p>Se hallaron 3 revisiones sistemáticas y 5 estudios observacionales que abarcan la sustitución genérica de FAE, incluyendo a topiramato.</p> <p>La primera revisión (Yamada y Welty,2011) realizó una búsqueda bibliográfica entre 1980 y 2010, incluyendo estudios retrospectivos (7) y prospectivos (13) de sustitución genérica para 12 FAE. De los estudios retrospectivos, 4 involucraron múltiples FAE (los 3 restantes a lamotrigina o topiramato) y mostraron una relación significativa entre sustitución genérica e incremento del uso de recursos sanitarios debido a convulsiones o toxicidad, si bien sus diseños no eran muy rigurosos. Los estudios prospectivos con pacientes, en general, presentaron mejores diseños metodológicos y no mostraron diferencias entre productos de marca y genéricos en cuanto a parámetros farmacocinéticos de bioequivalencia pero ninguno involucró a topiramato. Un solo estudio con sujetos sanos fue de topiramato La comparación entre productos de marca y genéricos no mostró diferencias significativas en la frecuencia de convulsiones; aunque algunos estudios prospectivos mostraron diferencias significativas en parámetros farmacocinéticos, pero no en los utilizados para determinar bioequivalencia. Los autores afirmaron que existía inconsistencia entre los estudios retrospectivos y prospectivos de sustitución genérica de FAE. Los mayores niveles de evidencia indicaron que no debería haber problema con la sustitución genérica, pese a que algunos pacientes son más propensos a dificultades con los productos genéricos (Yamada y Welty, 2011).</p> <p>En la segunda revisión (Atif, Azeem y Sarwar,2016) se resumieron las recomendaciones de sociedades internacionales para tratar pacientes epilépticos, se identificaron estudios relevantes que demostraron problemas potenciales y se presentaron recomendaciones referidas a sustitución genérica de FAE (se seleccionaron 68 estudios correspondientes a 15 IFA: carbamazepina, fenitoína, valproato, fenobarbital, etosuximida, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, topiramato, tiagabina, vigabatrina, primidona, felbamato y zonisamida). Los problemas potenciales vinculados con la sustitución genérica observados con topiramato fueron: aparición de eventos adversos e incremento en la frecuencia de convulsiones. Las causas se relacionaron a las propiedades farmacocinéticas de los IFA y las características únicas de algunos pacientes epilépticos. Según los autores, la sustitución genérica de FAE afecta el éxito del tratamiento y la calidad de vida de los pacientes. Sobre las guías internacionales, varias guías recomiendan que los pacientes epilépticos</p>		

TOPIRAMATO

bien controlados eviten la sustitución, sea de productos de marca a genéricos, de genéricos a marca, o de un genérico a otro (Atif, Azeem y Sarwar, 2016).

Kwan y Palmi (2017) recuperaron 14 estudios retrospectivos: 4 referidos a FAE específicos (lamotrigina, **topiramato**, fenitoína y valproato), 9 reunían datos de múltiples FAE (*pooled*) y 1 combinaba FAE específicos (lamotrigina, **topiramato**, oxcarbazepina y levetiracetam) y varios hallazgos agrupados (*pooled*). Valoraron los efectos de una sustitución (*switching*) de FAE en pacientes con epilepsia, entendidos como consultas ambulatorias y por guardia (sala de urgencia), hospitalización y duración de la internación (entre 1980 y octubre de 2016). Los resultados fueron conflictivos. Algunos factores a considerar respecto a las inconsistencias fueron: diferencias interestudios en el tipo de análisis realizado (datos agrupados *pooled* vs. FAE/IFA individual), las covariables usadas para el ajuste de datos y el tipo de sustitución examinada (Kwan y Palmi, 2017).

En otro estudio, Bautista et al. (2011) indagaron mediante una encuesta, los factores asociados con el incremento en las convulsiones y efectos adversos luego de la sustitución (*switching*) genérica de 9 IFA (carbamazepina, fenitoína, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, **topiramato**, valproato y zonisamida). Se encuestaron pacientes adultos con epilepsia y se utilizaron análisis univariado (para asociar las variables con aumento de convulsiones y efectos adversos) y regresión logística binaria (para la independencia de la asociación). De los pacientes que experimentaron *switching*, 26% informaron aumento en la frecuencia de convulsiones, lo que se asoció con un alto recuento de convulsiones y los puntajes del cuestionario BMQ-G (*Beliefs About Medicines-General*), pero estas variables no resultaron independientes. Un 21 % reportaron incremento en las reacciones adversas y se asociaron con la raza afroamericana y altos puntajes del cuestionario BMQ-G, resultando estos puntajes independientes al aumento de reacciones adversas. Una alta línea basal en el recuento de convulsiones está asociada con un incremento en la frecuencia de convulsiones, mientras que altos puntajes BMQ-G están asociados con un aumento de la frecuencia de convulsiones y efectos adversos, cuando los pacientes cambian de producto de marca a genérico (Bautista, Gonzales y Jain, 2011).

En un estudio de casos y controles en EEUU, se investigó la asociación entre intercambio (*switching*) a productos bioequivalentes de los 10 FAE más utilizados de la muestra: fenitoína, valproato, **topiramato**, levetiracetam, lamotrigina, clonazepam, carbamazepina, gabapentina, zonisamida y primidona) y tratamiento emergente para un evento relacionado a convulsiones. Los FAE clásicos (carbamazepina, fenitoína y valproato) tuvieron sustituciones infrecuentes comparados con los más nuevos, que no se asociaron con estos eventos. Con **topiramato** se observaron 124 casos, que requirieron internación o atención de emergencia, y 117 controles de consulta ambulatoria, representando un 12,8% de intercambio promedio del total de sustituciones analizadas. Se halló una modesta asociación entre cambio de producto farmacéutico y eventos convulsivos. Se sugirió que el comportamiento de *switching* por sí solo puede conducir a convulsiones, independientemente de la medicación (IFA) o el tipo de sustitución (de medicamento de marca a genérico, de genérico a marca, o entre genéricos). Otra enfermedad o características ambientales podrían contribuir a esta asociación. Basados en estos y otros hallazgos, se sugirió que los profesionales sanitarios y pacientes deberían ser cautelosos respecto de la sustitución genérica (Hansen, Nguyen y Sullivan, 2013).

Lai et al. (2016) compararon la persistencia (definida como la duración del tratamiento desde el día de inicio con el FAE hasta la fecha de discontinuación, cambio/sustitución, hospitalización debida a convulsiones o baja en la base de datos, lo que ocurriese primero) de varios FAE (carbamazepina, oxcarbazepina, gabapentina, lamotrigina, **topiramato**, ácido valproico y fenitoína) en una población de Asia con epilepsia, a través de un estudio de cohorte retrospectivo. El resultado principal fue persistencia. Comparados con el grupo de carbamazepina, la persistencia entre FAE fue variada y resultó mejor para oxcarbazepina, ácido valproico, lamotrigina y **topiramato**; similar para gabapentina, y peor para fenitoína (Lai et al., 2016).

Un estudio de tipo caso-cruzado con base poblacional, utilizando el *Medicaid Analytic eXtract* y una

TOPIRAMATO

base de datos comercial de un seguro de salud de EEUU, identificó más de 80000 usuarios de 9 FAE diferentes (carbamazepina, valproato, etosuximida, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, fenitoína, **topiramato** y zonisamida) con disponibilidad de productos genéricos que experimentaron un ingreso hospitalario o atención en urgencias relacionada a convulsiones, entre 2000 y 2013. Se valoró si recibieron una provisión del mismo FAE y marca, u otra distinta. Los usuarios de **topiramato** que experimentaron al menos una sustitución fueron 426, mientras que los que mantuvieron la misma marca fueron 2150 pacientes. El proceso de reaprovisionamiento en sí mismo –con o sin sustitución genérica– se asoció con un incremento del 8% de eventos relacionados a convulsiones si se realizaba durante el período de emergencia (inmediatamente previo al evento) respecto del período de control (anterior). Tras ajustar el proceso de reaprovisionamiento, no hubo asociación entre la sustitución y las visitas o consultas hospitalarias relacionadas a convulsiones; es decir que no hubo un riesgo adicional por la sustitución genérica. Los genéricos bioequivalentes, según normas de la FDA disponibles en EEUU, se presentaron como opciones clínicamente seguras (Kesselheim et al., 2016).

En un análisis retrospectivo de datos recolectados y almacenados en la base de datos de monitorización terapéutica de medicamentos (MTM) especializada en neurofarmacología clínica, Contin et al. (2016) intentaron valorar la variación intrasujeto de las concentraciones plasmáticas de lamotrigina (LTG), levetiracetam (LEV) y **topiramato (TPM)** tras la sustitución genérica comparada con un régimen estable del medicamento de marca en una población de pacientes epilépticos. La principal variable de resultado fue la proporción de pacientes quienes, luego de sustitución del medicamento de marca por genérico, mostraron un cambio mayor a $\pm 20\%$ en las concentraciones plasmáticas del FAE comparado con la proporción de pacientes control que presentaron un cambio en las concentraciones plasmáticas del FAE de la misma envergadura mientras recibían formulaciones de marca estables a lo largo de repetidas mediciones de MTM. 16 pacientes con **TPM** mostraron al menos una medición MTM mientras recibieron FAE genéricos que cumplían con los criterios de inclusión/exclusión para el análisis y fueron comparados con 80 pacientes control. La proporción de pacientes que presentaron un cambio intrasujeto mayor a $\pm 20\%$ en las concentraciones plasmáticas de FAE fue similar en el grupo de marca vs. genérico comparado con el grupo control para LTG (22% vs. 33%) y LEV (44% vs. 38%), mientras que fue mayor en el grupo control para **TPM** (41% vs. 6%, $p=0,01$). Los autores concluyeron que puede observarse una significativa variabilidad interdía en las concentraciones plasmáticas intrapaciente de LTG, LEV y **TPM**, incluso en pacientes estabilizados con el mismo FAE de marca a lo largo del tiempo. Los autores sugieren que cualquier cambio en la concentración plasmática de un FAE y en los posibles efectos clínicos relacionados tras una sustitución genérica podría no necesariamente estar relacionado con el intercambio. Estos resultados deberían ser confirmados con estudios clínicos de mayor tamaño, prospectivos, ciegos, randomizados y controlados en pacientes epilépticos (Contin et al., 2016).

VALPROATO (ácido valproico y sus sales)		
Formas farmacéuticas disponibles en Argentina ^a	Comprimidos (recubiertos)	125 mg, 200 mg, 250 mg, 400 mg, 500 mg
	Cpr. liberación controlada o gastrorresistentes	250 mg, 500 mg
	Cápsulas	125 mg
	Cápsulas blandas	250 mg
	Jarabe	5% (P/V)=50 mg/mL
	Inyectables	100 mg/mL
Marcas comerciales disponibles (especialidades medicinales y laboratorios productores)* ^a <i>* Independientemente de las presentaciones</i>	Depakene (Abbott Laboratories Argentina SA), Divalprex (Gador SA), Exibral (Lab. Bagó SA), Flaxvan (Lafedar SA), Improval (Roemmers SAICF), Logical (Ivax Argentina SA), Proval (Medipharma SA), Valcas (Lab. Casasco SAIC), Valcote, Valcote ER, Valcote IV y Valcote Sprinkle (Abbott Laboratories Argentina SA), Valnar (Ivax Argentina SA).	
Recomendaciones		
<p>Consultar los “ALGUNOS PRINCIPIOS PARA LA SUSTITUCIÓN FARMACÉUTICA DE MEDICAMENTOS ANTIEPILÉPTICOS” (ver p. 5).</p> <ul style="list-style-type: none"> • La existencia de diferentes sales (ácido valproico, valproato sódico o de magnesio y divalproato sódico) añade confusión para el intercambio o la sustitución. • La escasa evidencia respaldaría una sustitución cautelosa en la mayoría de los pacientes. • Categoría MHRA 2: considerar la sustitución de acuerdo al juicio del prescriptor. • En Argentina, valproato (ácido valproico y sus sales) es un IFA que requiere estudios de bioequivalencia. 		
Fundamento		
<p>Tiempo de vida media^{b,c}: Ácido valproico^b: adultos, 6-17 h; con enfermedad hepática, 18 h. Neonatos (con menos de 10 días), 10-67 h; pacientes pediátricos mayores a 2 meses (infantes y niños), 7-13 h. Ácido valproico^c: 5-20 h.</p> <p>Sistema de Clasificación Biofarmacéutica^d: dosis de 100-200 mg, clase I (alta solubilidad/alta permeabilidad); otras dosis, clase II (baja solubilidad/alta permeabilidad).</p> <p>Sistema de Clasificación Biofarmacéutica de Disposición^{e,f}: clase I, con baja incidencia de <i>rash</i> (reacción adversa cutánea).</p> <p>Se hallaron dos revisiones sistemáticas (Atif, Azeem y Sarwar, 2016, y Kwan y Palmiini, 2017) y 4 estudios observacionales que abarcan la sustitución genérica de FAE, incluyendo a valproato.</p> <p>En la revisión de Atif, Azeem y Sarwar (2016) se resumieron las recomendaciones de sociedades internacionales para tratar pacientes epilépticos, se identificaron estudios relevantes que demostraron problemas potenciales y se presentaron recomendaciones referidas a sustitución genérica de FAE (se seleccionaron 68 estudios correspondientes a 15 IFA: carbamazepina, fenitoína, valproato, fenobarbital, etosuximida, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, topiramato, tiagabina, vigabatrina, primidona, fellbamato y zonisamida). Los problemas potenciales vinculados con la sustitución genérica observados con valproato fueron: aspectos de bioequivalencia, falla de la farmacoterapia, aparición de eventos adversos e incremento en la frecuencia de convulsiones. Las causas de los problemas hallados se relacionaron a las propiedades farmacocinéticas de los IFA y las características únicas de algunos pacientes epilépticos. Según los autores, la sustitución genérica de FAE afecta el éxito del tratamiento y la calidad de vida de los pacientes. Respecto de las sociedades internacionales, varias guías recomiendan que los pacientes epilépticos bien controlados debieran evitar la sustitución, sea de productos de marca a genéricos, de</p>		

VALPROATO (ácido valproico y sus sales)

genéricos a marca, o de un genérico a otro (Atif, Azeem y Sarwar, 2016).

Kwan y Palmi (2017) recuperaron 14 estudios retrospectivos: 4 referidos a FAE específicos solamente (lamotrigina, topiramato, fenitoína y **valproato**), 9 reunían datos de múltiples FAE (*pooled*) y 1 combinaba FAE específicos (lamotrigina, topiramato, oxcarbazepina y levetiracetam) y varios hallazgos agrupados (*pooled*). Valoraron los efectos de una sustitución (*switching*) de FAE en pacientes con epilepsia, entendidos como consultas ambulatorias y por guardia (sala de urgencia), hospitalización y duración de la internación (entre 1980 y octubre de 2016). Los resultados fueron conflictivos; no se asoció la sustitución de **valproato** con un incremento en las consultas ambulatorias y duración de la hospitalización, ni con atención por guardia u hospitalización. Algunos factores a considerar respecto a las inconsistencias fueron: diferencias interestudios en el tipo de análisis realizado (datos agrupados *pooled* vs. FAE individual), las covariables usadas para el ajuste de datos y el tipo de sustitución examinada (Kwan y Palmi, 2017).

En un estudio de casos y controles en EEUU, se investigó la asociación entre intercambio (*switching*) a productos bioequivalentes de los 10 FAE más utilizados de la muestra: fenitoína, **valproato**, topiramato, levetiracetam, lamotrigina, clonazepam, carbamazepina, gabapentina, zonisamida y primidona) y tratamiento emergente para un evento relacionado a convulsiones. Los FAE clásicos (carbamazepina, fenitoína y **valproato**) tuvieron sustituciones infrecuentes comparados con los más nuevos, que no se asociaron con estos eventos. Para **valproato** se observaron 103 casos, que requirieron internación o atención de emergencia, y 79 controles de consulta ambulatoria, representando un 9,7% de intercambio promedio del total de sustituciones analizadas. Se halló una modesta asociación entre cambio de FAE y eventos convulsivos. Se sugirió que el comportamiento de *switching* por sí solo puede conducir a convulsiones, independientemente de la medicación (IFA) o el tipo de sustitución (de medicamento de marca a genérico, de genérico a marca, o entre genéricos). Otra enfermedad o características ambientales podrían contribuir a esta asociación. Basados en estos y otros hallazgos, se sugirió que los profesionales sanitarios y pacientes deberían ser cautelosos respecto de la sustitución genérica (Hansen, Nguyen y Sullivan, 2013).

Un estudio de tipo caso-cruzado con base poblacional, utilizando el *Medicaid Analytic eXtract* y una base de datos comercial de un seguro de salud de EEUU, identificó más de 80000 usuarios de 9 FAE diferentes (carbamazepina, **valproato**, etosuximida, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, fenitoína, topiramato y zonisamida) con disponibilidad de productos genéricos que experimentaron un ingreso hospitalario o atención en urgencias relacionada a convulsiones, entre 2000 y 2013. Se valoró si recibieron una provisión del mismo FAE y marca, u otra distinta. Los usuarios de **valproato** que experimentaron al menos una sustitución fueron 53, mientras que los que mantuvieron la misma marca fueron 501 pacientes. El proceso de reaprovisionamiento en sí mismo -con o sin sustitución genérica- se asoció con un incremento del 8% de eventos relacionados a convulsiones si se realizaba durante el período de emergencia (inmediatamente previo al evento) respecto del período de control (anterior). Tras ajustar el proceso de reaprovisionamiento, no hubo asociación entre la sustitución y las visitas o consultas hospitalarias relacionadas a convulsiones; es decir que no hubo un riesgo adicional por la sustitución genérica. Los genéricos bioequivalentes, según normas de la FDA disponibles en EEUU, se presentaron como opciones clínicamente seguras (Kesselheim et al., 2016).

Lai et al. (2016) compararon la persistencia (definida como la duración del tratamiento desde el día de inicio con el FAE hasta la fecha de discontinuación, cambio/sustitución, hospitalización debida a convulsiones o baja en la base de datos, lo que ocurriese primero) de varios FAE/IFA (carbamazepina, oxcarbazepina, gabapentina, lamotrigina, topiramato, **ácido valproico** y fenitoína) en una población de Asia con epilepsia, a través de un estudio de cohorte retrospectivo. El resultado principal fue persistencia. Comparados con el grupo de carbamazepina, la persistencia entre FAE fue variada y resultó mejor para oxcarbazepina, **ácido valproico**, lamotrigina y topiramato; similar para gabapentina, y peor para fenitoína (Lai et al., 2016).

En un estudio de cohorte poblacional, Molinier et al. (2017) con datos de 4 años del sistema de

VALPROATO (ácido valproico y sus sales)

seguro de salud de Francia, estimaron la tasa de *switchback* (retorno a producto innovador) para 7 FAE (carbamazepina, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, topiramato y **valproato**) comparada con los betabloqueantes y neurolépticos. Los FAE tuvieron una tasa de *switchback* de 62% y presentaron una mayor probabilidad de falla comparados con los betabloqueantes (Molinier et al., 2017).

VIGABATRINA		
Formas farmacéuticas disponibles en Argentina ^a	Comprimidos recubiertos	500 mg
Marcas comerciales disponibles (especialidades medicinales y laboratorios productores)* ^a	Sabril (Sanofi-Aventis Argentina SA) <i>* Independientemente de las presentaciones</i>	
Recomendaciones		
<p>Consultar los “ALGUNOS PRINCIPIOS PARA LA SUSTITUCIÓN FARMACÉUTICA DE MEDICAMENTOS ANTIEPILÉPTICOS” (ver p. 5).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aunque no hay evidencia de problemas con la sustitución, en presencia de una única marca comercial y su uso en casos refractarios, no se justifica su intercambio por otra marca (medicamento similar). • Categoría MHRA 3: es aceptable la prescripción genérica a menos que haya una razón para no hacerlo (por ejemplo: ansiedad del paciente, riesgo de confusión causado por diferentes esquemas terapéuticos que pueden llevar a errores de dosificación). 		
Fundamento		
<p>Tiempo de vida media^{b,c}: Vigabatrina: adultos 10,5 h; pacientes pediátricos 9,5 h (10-16 años); infantes (5-24 meses) 5,7 h. En insuficiencia renal, t_{1/2} se incrementa desde un 55% hasta más de 3 veces, dependiendo de la gravedad.</p> <p>Sistema de Clasificación Biofarmacéutica⁺: clase I (alta solubilidad/alta permeabilidad). ⁺ <i>Clinical pharmacology Review. Sabril® (Vigabatrin). NDA 20-427 S011/22-006 S012; 2013 [acceso: septiembre 2018]. Disponible en:</i> https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/pediatric/020427s011,s012_VIGABATRIN_CLINPHARM_BPCA.pdf</p> <p>Sistema de Clasificación Biofarmacéutica de Disposición^{e,f}: clase III, no se ha reportado incidencia de <i>rash</i> (reacción adversa cutánea).</p> <p>La búsqueda bibliográfica no permitió recuperar estudios relevantes referidos a la sustitución genérica de vigabatrina, tal como ocurrió con la ficha de recomendaciones de Bramley (2014).</p>		

REFERENCIAS

Referencias correspondientes a la p. 11 (Hoja modelo por IFA):

^a Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). *Vademecum Nacional de Medicamentos* [Internet]. Buenos Aires: ANMAT, Ministerio de Salud de la Nación [acceso: septiembre 2018]. Disponible en: <https://servicios.pami.org.ar/vademecum/views/consultaPublica/listado.zul>

^b DRUGDEX® System [Internet]. Greenwood Village, Colorado, USA: IBM Watson Health [acceso: 05/09/2018]. Disponible en: <http://www.micromedexsolutions.com/> (acceso restringido).

^c American Society of Health-System Pharmacists. *AHFS Drug Information Monographs* [Internet]. Bethesda (MD): AHFS; © 2000-2018 Drugs.com [acceso: 05/09/2018]. Disponible en: <http://www.drugs.com/monograph/>

^d The Drug Delivery Foundation. *Biopharmaceutics Classification System Database* [acceso: septiembre 2018]. Disponible en: <http://www.ddfint.org/bcs-database/>

^e Benet LZ, Broccatelli F, Oprea TI. BDDCS Applied to Over 900 Drugs. *AAPS J.* 2011;13(4):519-47.

^f Chan R, Wei C-Y, Chen Y-T, Benet LZ. Use of the Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System (BDDCS) to Help Predict the Occurrence of Idiosyncratic Cutaneous Adverse Drug Reactions Associated with Antiepileptic Drug Usage. *AAPS J.* 2016; DOI: 10.1208/s12248-016-9898-x

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.* Mar 2007; 48(3):464-9.

ANMAT. Listados de Especialidades Medicinales comercializadas con Bioequivalencia demostrada (actualizados al 24/04/18) [Internet]. Buenos Aires: ANMAT, Ministerio de Salud de la Nación [acceso: noviembre 2018]. Disponible en: <http://www.anmat.gov.ar/Medicamentos/Medicamentos.asp>

Atif M, Azeem M, Sarwar MR. Potential problems and recommendations regarding substitution of generic antiepileptic drugs: a systematic review of literature. *SpringerPlus* (2016) 5:182. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40064-016-1824-2>

Bautista RED, Gonzales W, Jain D. Factors associated with poor seizure control and increased side effects after switching to generic antiepileptic drugs. *Epilepsy Res.* 2011;95(1-2):153-67. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2011.03.014>

Bialer M. Generic Products of Antiepileptic Drugs (AEDs): Is It an Issue? *Epilepsia*, 48(10):1825-32, 2007. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2007.01272.x

Bramley D. The Use of Generic Anti-Epileptics Drugs in Patients with Epilepsy [Internet]. United Kingdom Medicines Information (UKMi), United Kingdom Clinical Pharmacists Association (UKCPA), Pharmaceutical Market Support Group (PMSG), Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA);2014 [actualizado: septiembre 2016; acceso: 02/07/2018]. Disponible en: <https://www.sps.nhs.uk/articles/the-use-of-generic-anti-epileptics-drugs-in-patients-with-epilepsy/>

Contin M, Alberghini L, Candela C, Benini G, Riva R. Inpatient variation in antiepileptic drug plasma concentration after generic substitution vs stable brand-name drug regimens. *Epilepsy Res.* 2016; 122:79–83. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2016.02.012>

D'Anto J, Wnuk W, Rossetti AO, Decosterd LA, Buclin T, Novy J. Lamotrigine serum levels: Ceiling effect in people with epilepsy in remission? *Epilepsy Behav.* 2017;74:41–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.03.031>

Fong JKY, Chan ELY, Leung H, Chan I, Chang RSK, Fong GCY, et al. An update of the Hong Kong Epilepsy Guideline: consensus statement on the use of antiepileptic drugs in Hong Kong. *Hong Kong Med J* 2017;23:74–88.

Gha-Hyun L, Dae SJ. Brand name to generic substitution of levetiracetam in patients with epilepsy. *Seizure.* 2018;60:127–31. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.06.020>

Hansen RN, Nguyen HP, Sullivan SD. Bioequivalent antiepileptic drug switching and the risk of seizure-related events. *Epilepsy Res.* 2013; 106: 237–43. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2013.04.010>

Jankovic SM, Ristic DI. Is bioavailability altered in generic versus brand anticonvulsants? [editorial] *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2015; 11(3):329–32. Doi: <https://doi.org/10.1517/17425255.2015.989211>

Kesselheim AS, Bykov K, Gagne JJ, Wang SV, Choudhry NK. Switching generic antiepileptic drug manufacturer not linked to seizures. A case-crossover study. *Neurology.* 2016;87:1796–801.

Kwan P, Palmieri A. Association between switching antiepileptic drugs products and healthcare utilization: A systematic review. *Epilepsy Behav.* 2017; 73:166–72. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.05.010>

Lai ECC, Hsieh CY, Su CC, Yang YHK, Huang CW, Lin SJ, Setoguchi S. Comparative persistence of antiepileptic drugs in patients with epilepsy: A STROBE-compliant retrospective cohort study. *Medicine.* 2016;95:35(e4481). DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000004481>

Lavandier N, Tourniaire D. Suivi d'une cohorte de patients après substitution de la phénytoïne pour de la phénytoïne sodique dans un centre de lutte contre l'épilepsie / [Follow-up of a cohort of patients after substitution of phenytoin for phenytoin sodium in an epilepsy center]. *Revue Neurologique.* 2015;171:181–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurol.2014.09.006>

LeLorier J, Duh MS, Paradis PE, Lefebvre P, Weiner J, Manjunath R et al. Clinical consequences of generic substitution of lamotrigine for patients with epilepsy. *Neurology.* 2008; 70(22 Pt 2):2179–86.

Markoula S, Chatzistefanidis D, Gatzonis S, Siatouni A, Siarava E, Verentzioti A, et al. Brand-to-generic levetiracetam switch in patients with epilepsy in a routine clinical setting. *Seizure.* 2017; 48:1–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2017.03.012>

Molinier A, Palmaro A, Rousseau V, Sommet A, Bourrel R, Montastruc JL, et al. Does substitution of brand name medications by generics differ between pharmacotherapeutic classes? A population-based cohort study in France. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017;73:471–7. DOI 10.1007/s00228-016-2185-z

Organización Panamericana de la Salud. Guía para la implementación de estrategias de medicamentos genéricos en los países de América Latina y el Caribe como mecanismo para mejorar el acceso a medicamentos. Washington, DC: OPS; ©2011.

Perucca E. The safety of generic substitution in epilepsy [Comment] *Lancet Neurol.* 2016;15:344–5. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)00042-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(16)00042-9)

Privitera MD, Welty TE, Gidal BE, Diaz FJ, Krebill R, Szafarski JP, et al. Generic-to-generic lamotrigine switches in people with epilepsy: the randomised controlled EQUIGEN trial. *Lancet Neurol.* 2016; 15: 365–72. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)00014-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(16)00014-4)

Reimers A, Olsson P, Nilsson P, Hoff E, Reise M, Strandberg M, et al. Impact of generic substitution on levetiracetam serum concentration—A prospective study in an outpatient setting. *Epilepsy Res.* 2017;134:54–61. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2017.04.017>

Shin JW, Chu K, Jung KH, Lee ST, Moon J, Lee SK. Switching between phenytoin generics in patients with epilepsy may lead to increased risk of breakthrough seizure: chart analysis and practice recommendations. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2014; 52(12): 1017-22.

Ting TY, Jiang W, Lionberger R, Wong J, Jones JW, Kane MA, et al. Generic lamotrigine versus brand-name Lamictal bioequivalence in patients with epilepsy: A field test of the FDA bioequivalence standard. *Epilepsia.* 2015;56(9):1415-24. DOI: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/epi.13095>

Yacubian EM. Uso de fármacos antiepilépticos genéricos en el tratamiento de la epilepsia: ventajas, limitaciones y regulaciones. *Rev Med Clin Condes.* 2013;24(6):1004-9.

Yamada M, Welty TE. Generic Substitution of Antiepileptic Drugs: A Systematic Review of Prospective and Retrospective Studies. *Ann Pharmacother.* 2011;45:1406-15.

Yu Y, Teerenstra S, Vanmolkot F, Neef C, Burger D, Maliepaard M. Interchangeability of Gabapentin Generic Formulations in the Netherlands: A Comparative Bioavailability Study. *Clin Pharmacol Therapeut.* 2013;94(4):519-24. doi:10.1038/clpt.2013.108

Zachry 3rd 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* 2009; 50 (3): 493-500.