

Guías sobre utilización de fármacos antiepilépticos genéricos. Recomendaciones de la Sociedad Española de Neurología

Servicio de Neurología
Consorcio Hospital General Universitario de Valencia
Valencia

INTRODUCCIÓN

Los costes sanitarios van aumentando con el desarrollo de la atención médica y entre ellos los derivados de la prescripción farmacéutica. Una forma de disminuir estos costes es el empleo de fármacos genéricos, más baratos que el producto de marca, que ha sido ampliamente recomendado por las autoridades sanitarias.

La Food and Drug Administration (FDA) designa como genérico al equivalente terapéutico del fármaco de referencia si contiene la misma cantidad de componente activo, en la misma forma de dosificación y tiene los mismos estándares en cuanto a resistencia, cualidad, pureza e identidad¹.

El uso de fármacos genéricos tiene la ventaja de que ayuda al control del gasto sanitario, permitiendo redistribuir los recursos a otras áreas sanitarias deficitarias, aunque tiene el inconveniente de que puede servir de freno a la innovación farmacéutica.

En general el uso de los fármacos genéricos, encuadrado en la política de control del gasto sanitario, no está muy cuestionado. Sin embargo, en los últimos años en la literatura se han manifestado dos posturas francamente encontradas: los que defienden el uso generalizado de los genéricos en todas las situaciones¹⁻³ y los que defienden que hay ciertas patologías y ciertos fármacos, llamados de margen terapéutico estrecho, en que el uso de genéricos puede someter al paciente a un riesgo adicional⁴⁻⁹.

La epilepsia y los fármacos antiepilépticos (FAE) por sus características es uno de los campos en que el uso de los fármacos genéricos ha estado más cuestionado, por lo que distintas sociedades han emitido guías o informes técnicos sobre este particular⁹⁻¹⁵.

Antes de revisar las guías que ha emitido cada una de las sociedades vamos a repasar de forma resumida, ya que se abordan en otros artículos de este número, los argumentos comunes que suelen ser empleados en las mismas.

CARACTERÍSTICAS DE LA ENFERMEDAD EPILEPTICA

La epilepsia es una enfermedad crónica que a menudo requiere tratamiento de por vida. El primer objetivo del tratamiento es evitar las crisis intentando que los efectos adversos de la medicación sean mínimos⁴.

Cuando se obtiene una remisión a largo plazo y el paciente queda libre de medicación, la aparición de una nueva crisis tiene importantes consecuencias sociales, como pueden ser la pérdida del permiso de conducción o la pérdida del empleo, y también personales, traumatismo físico y pérdida de autoconfianza. En condiciones excepcionales puede incluso tener consecuencias fatales⁹.

Estas características hacen que la epilepsia sea diferente a otras enfermedades y deben ser tenidas en cuenta al realizar un cambio de fármaco.

CARACTERÍSTICAS DE LOS FÁRMACOS ANTIEPILEPTICOS

Hay ciertos fármacos en los que existe sólo una pequeña diferencia de dosis entre el efecto terapéutico y

Correspondencia:
Jerónimo Sancho Rieger
Servicio de Neurología
Hospital General Universitario de Valencia
Av. Tres Cruces, s/n
46014 Valencia
Correo electrónico: sancho_jer@gva.es

tóxico, por lo que se han llamado de margen terapéutico estrecho.

La FDA considera que un fármaco es de margen terapéutico estrecho cuando la concentración mínima tóxica es menos de dos veces la concentración mínima terapéutica¹⁶. En estos fármacos, pequeñas variaciones de dosis pueden dar lugar a pérdidas de efectos terapéuticos o a la aparición de efectos adversos, por lo que su uso requiere una cuidadosa titulación y monitorización del paciente⁹. En epilepsia la fenitoína (PHT), por sus características farmacocinéticas, está ampliamente admitida en este grupo; otros fármacos anti-epilépticos clásicos, como el valproato (VPA) y la carbamazepina (CBZ), son más debatidos, y los fármacos nuevos no tienden a incluirse por su mayor seguridad de uso. Todos los FAE, incluso los que tienen un margen terapéutico mayor, presentan diferencias individuales de efectividad y toxicidad y requieren una titulación cuidadosa¹⁷.

BIOEQUIVALENCIA

Uno de los aspectos más controvertidos en el uso de genéricos es si las normas de bioequivalencia dadas por la FDA y otras autoridades sanitarias implican que los fármacos sean terapéuticamente equivalentes en la práctica clínica.

Un fármaco genérico sería bioequivalente con el de referencia si con el 90% de intervalo de confianza los valores del área bajo la curva (AUC) de concentración plasmática del fármaco en función del tiempo y la concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) están comprendidos entre el 80 y el 125% del rango⁶. La American Academy of Neurology (AAN) refiere que la razón de biodisponibilidad entre genéricos y fármacos de marca en sujetos individuales aportada por la FDA varía del 74 al 142%¹⁸. Feely¹⁹ opina que es teóricamente posible que un paciente reciba un incremento de casi un 50% de la concentración plasmática al cambiar de un genérico de baja biodisponibilidad a un genérico de alta biodisponibilidad. En dos revisiones de la FDA la diferencia promedio en el AUC y la $C_{m\acute{a}x}$ entre genérico y referencia fue del 3 a 4% con 3 desviaciones estándar. En 13 (5,8%) de 224 estudios de bioequivalencia había un 10% o más de diferencia en el AUC. La FDA refiere que no hay más de un 5% de probabilidades de que el genérico no sea equivalente al de marca^{20,21}.

Un reciente informe de un grupo de trabajo de la Italian League Against Epilepsy¹⁰ refiere que aunque se pueda interpretar por las normas de la FDA que la administración de

un genérico individual puede producir una variación de hasta un 45% en los valores plasmáticos que los de otro genérico, en la práctica tal diferencia no ocurre debido a la necesidad de mantener el intervalo de confianza del 90% (no el valor medio), lo que implica que la media de la concentración plasmática después de la administración de un genérico no varíe más de un 5 a 7% que la del producto de marca.

EXPERIENCIA CLÍNICA

Todos los autores reconocen la falta de estudios controlados sobre las consecuencias de la sustitución de productos de marca por genéricos en el tratamiento de la epilepsia. Para ciertos autores la ausencia de evidencia indica que mientras no se demuestre lo contrario no hay problemas en la sustitución por genéricos³, pero también se le puede dar la vuelta a esta hipótesis y pensar que antes de someter al paciente a un cambio que puede traer consecuencias se debe demostrar que este cambio no va a comprometer su salud, como se exige estrictamente para la aprobación de un nuevo FAE sea en terapia adyuvante o para su uso en monoterapia.

Crawford et al.²² publican en 1996 una revisión de pacientes tratados con CBZ, PHT y VPA, de los cuales un 18,7% habían tenido un cambio en el fabricante de su fármaco anti-epiléptico en los 2 años previos; de ellos, un 10,8% presentaron problemas con el cambio confirmados por su médico general. Guberman et al. en un estudio prospectivo de 81 pacientes observan en un 14% de los pacientes problemas con la sustitución del fármaco de marca por un genérico.

Andermann et al.⁶ advierten de un cambio compulsivo de FAE de marca por genéricos en los últimos años en Canadá. Revisan una base de datos de farmacia y encuentran 1.354 pacientes (403 en monoterapia y 951 en politerapia) en los que se había prescrito un genérico de lamotrigina (LTG). El 12,9% procedían de un cambio del FAE de marca (11,7% en monoterapia y 13,4% en politerapia). La sustitución por genéricos del VPA y CLB fue de aproximadamente un 20%. La sustitución por genéricos de los FAE fue mucho mayor (12,9 a 20%) que en otros fármacos (1,5 a 2,9%). Estos autores también observaron un aumento significativo de las dosis de LTG y un aumento de fármacos asociados después de la sustitución por genérico.

Se han publicado varias revisiones sobre la opinión de los neurólogos y los pacientes sobre la sustitución por ge-

néricos. Wilner et al.²³ refieren en 2004 que un 67,8% entre 301 neurólogos habían atendido a pacientes controlados que presentaban crisis después de la sustitución por genéricos y un 56% habían atendido a pacientes con efectos tóxicos. En una revisión reciente en Francia²⁴ realizada sobre 312 neurólogos la mayoría se sentían incómodos con la sustitución por genéricos, un tercio habían tenido pacientes que habían presentado problemas con la sustitución y un 70% referían un aumento de las consultas por teléfono. En otra revisión realizada en Alemania, Austria y Suiza, de 480 médicos que contestaron a una encuesta, mayoritariamente neurólogos, cerca de la mitad referían haber observado problemas con la sustitución por genéricos²⁵.

La literatura recoge un amplio número de casos individuales de pacientes que estando controlados experimentan crisis o aparición de efectos tóxicos después de la sustitución por genéricos²⁶⁻²⁹. Muchas veces es difícil de probar que la reacción adversa esté directamente relacionada con la sustitución. Recientemente, Di Bonaventura et al.³⁰ publican el caso de una paciente de 20 años con epilepsia parcial refractaria en tratamiento con CBZ y levetiracetam (LEV) que presentó efectos tóxicos después de la sustitución por un genérico de CBZ; la comprobación de los niveles plasmáticos mostró un aumento considerable de los mismos (más de tres veces superiores).

SOSTENIBILIDAD DE LA DISPENSACIÓN

La falta de consistencia en el suministro puede ser uno de los problemas mayores en el empleo de genéricos. Aunque los pacientes puedan recibir un genérico como primer tratamiento después del diagnóstico, muy frecuentemente a los pacientes se les cambia de genérico durante el tratamiento de mantenimiento. El problema son las consecuencias potenciales de tener múltiples suministradores. Se cree que el problema de bioequivalencia es distinto cuando se prescribe por primera vez (prescribibilidad de genéricos) o cuando se cambia (intercambiabilidad de genéricos). En muchos países el farmacéutico puede cambiar el genérico por razón de precio o disponibilidad y en ocasiones el paciente puede no identificar la fuente del producto genérico a menos que difieran en apariencia, ya que no se suele avisar del cambio⁷.

CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL CAMBIO

En un estudio²⁴ se observó que tanto el médico como el paciente eran mal informados de la sustitución. Un proble-

ma que se plantea es quién tiene la responsabilidad si ocurre una crisis u otro efecto adverso si se cambia un FAE sin el consentimiento del paciente ni del médico prescriptor, aunque las autoridades regulatorias lo consideren equivalente.

Existen amplias variaciones en las normativas de los países con respecto a los requisitos necesarios para la sustitución, pero existe la necesidad de que las situaciones legales se clarifiquen y se asignen responsabilidades para asegurar que tanto el paciente como el médico prescriptor sean informados del cambio.

RECOMENDACIONES DE LA AMERICAN ACADEMY OF NEUROLOGY

La AAN que representa a 20.000 neurólogos y profesionales de las neurociencias, ya en 1990 realizó un informe sobre la sustitución por genéricos¹⁸. En él se decía:

- La sustitución por genéricos puede ser aprobada sólo si la seguridad y la eficacia no están comprometidas.
- Los médicos deben evitar los cambios entre formulaciones de FAE.
- Información específica sobre cada FAE genérico (p. ej., AUC, $C_{m\acute{a}x}$, complicaciones referidas) debe estar disponible para los clínicos.
- El farmacéutico debe requerir el consentimiento del paciente y del médico cuando haga la sustitución de un genérico identificando el fabricante específico.
- Las organizaciones que recomiendan o obliguen a la sustitución de FAE (agencias o estados federales, planes de salud y hospitales) deben asumir su responsabilidad sobre los problemas que se presenten derivados de esa política.
- Se requieren más investigaciones sobre el impacto de la sustitución por genéricos.

Recientemente, como parte de un informe más amplio sobre el uso de FAE⁹, la AAN ha vuelto a establecer su posición sobre la sustitución de FAE genéricos (tabla 1). En este informe la AAN se opone a la sustitución por genéricos de los FAE sin la aprobación del médico que atiende al paciente. La AAN resalta que asegurar la apropiada cobertura de FAE para el tratamiento de la epilepsia contribuye a una atención neurológica ética y de alta calidad.

Tabla 1

Recomendaciones de la American Academy of Neurology (2006)⁹

La AAN se opone a la sustitución por genéricos de FAE para el tratamiento de la epilepsia sin aprobación del clínico que atiende al paciente. La FDA ha permitido diferencias significativas entre fármacos de marca y genéricos. Esta variación puede ser altamente problemática en pacientes con epilepsia. Incluso mínimas diferencias en la composición de FAE de marca y genéricos en el tratamiento de la epilepsia pueden dar lugar a crisis en pacientes controlados anteriormente

Los FAE para el tratamiento de la epilepsia difieren de otro tipo de fármacos, haciendo que la sustitución por genéricos sea problemática

Para los FAE pequeñas variaciones en las concentraciones entre fármacos de marca y sus equivalentes genéricos pueden causar efectos tóxicos y/o crisis cuando son administrados a pacientes con epilepsia

La AAN se opone a las legislaciones estatales y federales que quieren impedir la capacidad de los clínicos para determinar qué FAE prescribir para el tratamiento de pacientes con epilepsia

La AAN cree que se deben formular políticas que reconozcan y soporten la completa autonomía del clínico para prescribir y de los pacientes para tener acceso al amplio rango de FAE para la epilepsia

La AAN se opone a políticas que tienen como resultado un cambio arbitrario entre FAE. Por tanto, la AAN se opone a la sustitución de genéricos para pacientes con epilepsia en el punto de venta (p. ej., en farmacias) sin el anterior consentimiento del clínico y del paciente

La AAN apoya la legislación que exige un consentimiento informado del clínico y del paciente antes de que la sustitución por genéricos de FAE sea realizada en el punto de venta

La AAN cree que el uso de FAE en el tratamiento de la epilepsia debe distinguirse del uso de FAE en el tratamiento de otras alteraciones. La AAN reconoce que diferentes estrategias pueden ser apropiadas en el uso de FAE para el tratamiento de otros trastornos diferentes a la epilepsia

A diferencia de otras enfermedades, una simple crisis en un paciente anteriormente controlado debida a un cambio en la medicación suministrada puede tener devastadoras consecuencias, incluyendo la pérdida del permiso de conducir, traumatismo y la muerte

AAN: American Academy of Neurology; FAE: fármacos antiepilépticos; FDA: Food Drug Administration.

RECOMENDACIONES DE LA ITALIAN LEAGUE AGAINST EPILEPSY

Un grupo de trabajo de la Italian League Against Epilepsy ha publicado recientemente unas recomendaciones sobre productos genéricos de FAE¹⁰. Quizás este informe es el que más a favor se posiciona sobre los fármacos genéricos.

Este grupo de trabajo alcanza un consenso en las siguientes consideraciones:

- Hay una falta de información en el público con respecto a las propiedades de los genéricos. La situación se complica por el hecho que los mensajes lanzados por los medios sobre este tópico no son invariablemente correctos.
- Los productos genéricos de FAE que cumplen con los requisitos regulatorios existentes no deben ser considerados inferiores a los productos de marca en términos de eficacia y seguridad en el tratamiento de la epilepsia. Los productos genéricos ofrecen innegables ventajas en términos de coste y permiten una mejor adscripción de los recursos en el Sistema Nacional de Salud.
- La mayor parte de los FAE tienen un índice terapéutico estrecho; su dosis terapéutica está a menudo cercana a las dosis que causan efectos tóxicos. Es factible que una ligera reducción en los niveles plasmáticos, por ejemplo, del orden de un 20%, pueda ser suficiente para causar la recurrencia de las crisis en algunos pocos pacientes que anteriormente estaban bien controlados. Tal reducción puede ser observada ocasionalmente después del cambio de un producto a otro, aun cuando ambos productos cumplan los criterios regulatorios para bioequivalencia. Este principio es reconocido en algunos países por regulaciones que no permiten en los fármacos de índice terapéutico estrecho la sustitución automática por genérico por el farmacéutico.
- Diferencias en biodisponibilidad pueden tener importantes implicaciones para la PHT, la cual tiene una cinética Michaelis-Menten (saturación). Para la PHT una modesta diferencia en la cantidad absorbida puede dar lugar a amplios cambios en los niveles plasmáticos en estado de equilibrio.
- Debido a las implicaciones psicológicas, sociales y regulatorias (permiso de conducir) de la recurrencia de

las crisis en pacientes previamente bien controlados es deseable que se tomen todos los pasos razonables para minimizar el riesgo de recurrencia en los pacientes que han alcanzado una remisión completa de sus crisis.

Basado en estos argumentos establecen una serie de recomendaciones (tabla 2) en las que distinguen el momento de inicio del tratamiento, los pacientes que están siendo tratados con tratamiento sin control completo de las crisis y aquellos que están en remisión completa. En las dos primeras circunstancias recomiendan informar al paciente de la disponibilidad de productos genéricos que ofrecen ventajas, a veces sustanciales, en términos de coste. No se recomienda la sustitución en el último supuesto.

RECOMENDACIONES DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEUROLOGÍA

La Sociedad Española de Neurología (SEN) en el año 2007 organizó un comité de expertos sobre el uso de formas farmacéuticas genéricas en el tratamiento de la epilepsia, el cual emitió un informe que se colgó en la página web de la SEN¹¹. En él se hacen, como en otros informes, unas consideraciones sobre bioequivalencia, características de los FAE (ventana terapéutica estrecha) y consecuencias de aparición de crisis o efectos tóxicos en el paciente. Según estas premisas el comité de expertos nombrado con la validación de la junta directiva de la SEN establece 11 conclusiones técnicas (tabla 3).

RECOMENDACIONES DE OTRAS SOCIEDADES Y GUÍAS CLÍNICAS

La Ligue Française contre L'Epilepsie recientemente ha publicado un informe en su página web en los mismos términos que la AAN, en que considera que la autonomía en la prescripción y el libre acceso del paciente a los tratamientos prescritos permanecen como principios básicos de la práctica médica¹⁵.

La sección alemana de la International League Against Epilepsy (ILAE) recomienda que los FAE sean excluidos de las regulaciones que permiten la sustitución automática de productos de marca por genéricos¹².

La Netherlands Society of Child Neurology (NVKN)¹³ reconoce que la sustitución por genéricos de FAE tiene un

Tabla 2	Recomendaciones del Grupo de Trabajo de la Italian League Against Epilepsy (2006) ¹⁰
El grupo de trabajo alcanzó un consenso sobre las siguientes recomendaciones:	
En el momento de iniciar el tratamiento (monoterapia inicial, cambio a una monoterapia alternativa o terapia adyuvante) es deseable informar al paciente acerca de la disponibilidad de productos genéricos que ofrecen ventajas, a veces sustanciales, en términos de coste. Estos productos representan una elección válida en pacientes que comienzan el tratamiento	
En pacientes tratados con un producto de marca que tienen control incompleto de las crisis puede ser racional, después de discusión con el paciente, sustituir el producto de marca por un genérico. Durante la sustitución una monitorización de los niveles plasmáticos, si es posible, puede ser útil	
Cuando son prescritos productos genéricos es deseable informar cuidadosamente al paciente y cuando es necesario a su familia o tutor acerca de la naturaleza y características de estos productos y las estrictas regulaciones del gobierno para su presencia en el mercado. Esto es importante para mejorar el cumplimiento y combatir la ansiedad que puede asociarse a la prescripción de estos productos	
En pacientes que alcanzan una remisión completa, cambiar de producto farmacéutico no se recomienda	
En pacientes tratados con un genérico es preferible evitar su sustitución por productos (incluyendo genéricos) de otros fabricantes. Por tanto, es deseable especificar en la prescripción el tipo (fabricante) del genérico seleccionado y añadir que el producto no debe ser sustituido. Si la sustitución es necesaria puede ser útil monitorizar, cuando sea posible, los niveles plasmáticos del fármaco Existen formulaciones de liberación modificada de algunos fármacos antiepilépticos. Estas formulaciones no pueden intercambiarse por formulaciones de liberación inmediata, sea de productos de marca o genéricos	

riesgo. Recomienda que las formulaciones de liberación lenta no deben ser sustituidas y el cambio de FAE de marca comercial a genérico no debe ser permitido.

Las guías publicadas por el Nacional Institute for Clinical Excellence en Inglaterra¹⁴ reconocen que existen proble-

Tabla 3

Conclusiones técnicas del grupo de expertos de la Sociedad Española de Neurología (2007)¹¹

La SEN, tras el análisis del comité de expertos, y validación por parte de la junta directiva, establece las siguientes conclusiones técnicas, que disponen de la oficialidad de la sociedad:

La SEN favorece el uso de los fármacos genéricos aprobados según la legislación vigente y basados en la bioequivalencia sobre una dosis máxima de forma sistemática

Sin contradicción con el punto anterior, la SEN considera que en el tratamiento de los pacientes con epilepsia, debido a las peculiaridades de control y consecuencias de esta enfermedad, no debería haber intercambiabilidad de fármacos ni formas farmacéuticas y sólo el neurólogo que lleva al paciente debe tener la capacidad de modificar dicho tratamiento. En consonancia con ello, la SEN considera que en ningún caso el farmacéutico o cualquier facultativo, incluso el neurólogo, que no sigue al paciente de forma continuada debería modificar una pauta terapéutica ni una forma farmacéutica de un paciente epiléptico, y si lo hicieran serían responsables del riesgo de aparición de nuevas crisis o efectos adversos, que no podrían imputarse al facultativo que sigue de forma periódica al paciente

Según la SEN, la modificación de fármacos o formas farmacéuticas sólo está justificada por ineficacia o por la aparición de efectos adversos a juicio del neurólogo prescriptor

Para la SEN la recomendación de no intercambiabilidad es especialmente importante en las epilepsias cuyo control ha sido difícil en niños, en mujeres con posibilidad de embarazo, en ancianos y en pacientes tratados en politerapia

La SEN considera que de acuerdo con este principio de no intercambiabilidad los pacientes deben ser tratados siempre por la misma forma farmacéutica, sea de marca o genérico, y la decisión debe limitarse al neurólogo que sigue al paciente y no debe modificarse salvo ineficacia o efecto adverso. Este punto es especialmente destacable cuando se utilizan fármacos donde no se realiza la monitorización plasmática de sus niveles

Para que el neurólogo pueda atender al paciente con mayor beneficio para él la SEN considera que las compañías productoras de genéricos deberían hacer públicos los estudios farmacológicos que analizan su bioequivalencia en comparación con el original de referencia y estar indicados claramente para que el facultativo prescriptor conozca bajo qué variaciones terapéuticas puede encontrarse el paciente

La SEN considera que sería recomendable que la administración redujera el margen de variabilidad de las formulaciones farmacéuticas genéricas que se utilicen en epilepsia en concordancia con los márgenes terapéuticos de estos fármacos

En concordancia con el concepto de no intercambiabilidad, la SEN considera que el neurólogo que prescribe el fármaco por primera vez debe considerar el principio de perdurabilidad de las formulaciones farmacéuticas en el mercado, dado que la utilización de una fórmula que pueda retirarse del mercado en breve tiempo supondría una sustitución añadida en el futuro que podría perjudicar el ajuste terapéutico

La SEN considera que las compañías productoras de genéricos deberían comprometerse públicamente a la perdurabilidad de aquellas formulaciones farmacéuticas que estén indicadas en el tratamiento de la epilepsia

La SEN considera que sería recomendable que la administración sólo autorizara para la epilepsia formulaciones farmacéuticas genéricas que se obliguen a contratos mucho más largos que los actuales para garantizar el derecho del paciente a poder adquirir dicha formulación en el mercado durante la evolución de su enfermedad

La SEN apoya cualquier acción que conlleve una mejor eficiencia en el uso de los recursos sanitarios, lo que supone un mayor beneficio para el paciente con el menor coste económico

mas en la sustitución por genéricos, particularmente en relación con fármacos cuya farmacocinética es tal que pequeñas diferencias en la absorción pueden dar como resultado grandes diferencias en el efecto terapéutico. De todas formas concluyen que existe una inadecuada evidencia para hacer recomendaciones generales sobre la sustitución de genéricos en epilepsia.

CONCLUSIONES

Aunque el aumento constante del gasto sanitario requiere medidas de control de coste y optimización de los recursos, la sustitución indiscriminada de fármacos de marca por genéricos ha sido problemática en algunas patologías. Entre ellas se incluye la epilepsia por las características de

los FAE, cuyos márgenes terapéuticos y tóxicos están muy próximos y requieren una cuidadosa dosificación individual para cualquier paciente, y por las consecuencias físicas, sociales y psicológicas que la recurrencia de las crisis puede tener en el paciente.

Por este motivo diversas sociedades neurológicas en distintos países han tomado una posición sobre la utilización de fármacos genéricos, especialmente en epilepsia. En casi todos los informes se resaltan las consecuencias que puede tener para el paciente la sustitución indiscriminada de formas farmacéuticas; pequeñas variaciones en la absorción pueden ocasionar alteraciones en los niveles plasmáticos de los FAE que pueden dar lugar a crisis recurrentes en pacientes hasta el momento controlados o bien efectos tóxicos. Aunque en la literatura no hay una evidencia concluyente, se describen numerosos casos clínicos de recurrencia de crisis o efectos tóxicos al cambiar la forma farmacéutica, y los trabajos basados en cuestionarios indican que más de la mitad de los neurólogos han experimentado estos efectos en sus pacientes. Es por esto que en la mayoría de los informes hay una oposición franca de las distintas sociedades neurológicas a la sustitución por genéricos de los FAE en el tratamiento de la epilepsia sin el consentimiento previo del paciente y el médico que lo atiende.

BIBLIOGRAFÍA

- Approved drug products with therapeutic equivalent evaluations (Orange book), 27th ed. 2007. <http://www.fda.gov/cder/ob/>.
- Welty TE. Pharmacy and generic substitution of antiepileptic drugs: missing in action? *Ann Pharmacother* 2007;41:1065-8.
- Miller JW, Anderson GD, Doherty MJ. Position statement on the coverage of anticonvulsivant drugs for the treatment of epilepsy: what's the problem with generic antiepileptic drugs? A call to action. *Neurology* 2007;69:1806-8.
- Crawford P, Feely M, Guberman, Kramer G. Are there potential problems with generic substitution of antiepileptic drugs? A review of issues. *Seizure* 2006;15:165-76.
- Berg MJ. What's the problem with generic antiepileptic drugs? A call to action. *Neurology* 2007;68:1245-6.
- Andermann F, Duh MS, Gosselin A, Paradis PE. Compulsory generic switching of antiepileptic drugs: high switchback rates to branded compounds compared with other drug classes. *Epilepsia* 2007;48:464-9.
- Krämer G, Biraben A, Carreño M. Current approaches to the use of generic antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav* 2007;11:46-52.
- Heaney DC, Sander JW. Antiepileptic drugs: generic versus branded treatments. *Lancet Neurol* 2007;6:465-8.
- Liow K, Barkley GL, Pollard JR, Harden CL, Bazil CW. Position statement on the coverage of anticonvulsivant drugs for the treatment of epilepsy. *Neurology* 2007;68:1249-50.
- Perucca E, Albani F, Capovilla G, Dalla Bernardina B, Michelucci R, Zaccara G. Recommendation on the Italian League Against Epilepsy working group on generic products of antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2006;47(Suppl. 5):16-20.
- Informe de la Sociedad Española de Neurología sobre uso de formas farmacéuticas en el tratamiento de la epilepsia. <http://www.sen.es>.
- Krämer G, Dennig D, Schmidt D. For the Ad Hoc Kommission der Deutschen Gessellschaft für Epileptologie. Generika in der epilepsitherapie:was ist zu beachten? *Akt Neurol* 2005;32:275-8.
- Dutch Society of Child Neurology. Statement of Dutch Society of Child Neurology, 2005.
- NICE. The clinical effectiveness and cost effectiveness of newer drugs for epilepsy in children. <http://www.nice.org.uk/guidance>, 2004.
- French chapter of the International League against Epilepsy (LFCE). Recommendations on the use of generics for the treatment of epilepsy. <http://www.lfce-epilepsies.fr>.
- Banahan BF, Bonnarens JK, Bentley GP. Generic substitution of NTI drugs: issues for formulary committee consideration. *Formulary* 1998;33:1082-96.
- Guberman A, Corman C. Generic substitution for brand name antiepileptic drugs: a survey. *Can J Neurol Sci* 2000;27:37-43.
- American Academy of Neurology. Assesment: generic substitution for antiepileptic medication. *Neurology* 1990;40:1641-3.
- Feely M, Crawford P, Kramer G, Guberman A. Risk management in epilepsy: generic substitution and continuity of supply. *Eur J Hosp Pharmacy Sci* 2005;11:83-7.
- Nightingale SL, Morrisson JC. Generic drugs and the prescribing physician. *JAMA* 1987;258:1200-4;83-7.
- Henney JE. Review of generic bioequivalence studies. *JAMA* 1999;282:1995.
- Crawford P, Hall WW, Chapell B. Generic prescribing for epilepsy. Is it safe? *Seizure* 1996;5:1-5.
- Wilner AN. Therapeutic equivalence of generic antiepileptic drugs: results a survey. *Epilepsy Behav* 2004;5:995-8.
- Biraben A, De Toffol B, Semah F, Rouaud T. Use of generic antiepilepsy drugs in France: survey of neurologist and review of the literature. *Rev Neurol (Paris)* 2007;163:455-61.
- Krämer G, Steinhoff B, Feucht M, Pfaffin M, May T. Generic preparations of antiepileptic drugs: experiences in Germany, Austria and Switzerland. *Epilepsia* 2007;48:609-11.

26. Sachdeo RC, Belendiuk G. Generic versus branded carbamazepine. *Lancet* 1987;1:1432.
27. Hartley R, Aleksandrowicz J, Nig PC. Dissolution and relative bioavailability of two carbamazepine preparations for children with epilepsy. *J Pharm Pharmacol* 1991;43:117-9.
28. Gillman JT, Álvarez LA, Duchowny M. Carbamazepine toxicity resulting from generic substitution. *Neurology* 1993;43:2686-7.
29. Welty TE, Pickering PR, Hale BC, Arazi R. Loss of seizure control associated with generic substitution of carbamazepine. *Ann Pharmacoter* 1992;26:775-7.
30. Di Bonaventura C, Fattouch J, Fabbrini G, Manfredi M, Prence M, Giallonardo TA. Switching from branded to generic antiepileptic drugs as a confounding factor and unpredictable diagnostic pitfall in epilepsy management. *Epilepsy Disord* 2007;9:465-6.