ROF 101 Jan/Fev 2012

Boletim do cim
CENTRO DE INFORMAÇÃO DO MEDICAMENTO

ESTUDOS DE ESTABILIDADE E PRAZOS DE VALIDADE DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS

INTRODUÇÃO

Os estudos de estabilidade em produtos farmacêuticos permitem evidenciar de que forma a qualidade do produto se mantém ao longo do tempo, sob a influência de diferentes factores ambientais tais como a temperatura, a humidade e a exposição à luz.[1] A realização de estudos de estabilidade visa o estabelecimento de prazos de validade e a determinação das condições de armazenamento adequadas.

Os requisitos regulamentares aplicáveis à realização destes estudos nos países da Comunidade Europeia estão definidos em dois grupos de documentos: O Eudralex – Volume IV – Guia Comunitário para o Bom Fabrico de Medicamentos (GMP) e as "Guidelines" ICH Q1A a Q1F, (*International Conference on Harmonization*), elaboradas com o objectivo de harmonizar os requisitos a aplicar nas três principais regiões do globo (Europa, Estados Unidos e Japão).

A zona climática na qual o produto será comercializado condiciona o delineamento do estudo de estabilidade, nomeadamente a condição de temperatura e humidade utilizada no armazenamento das amostras.[2] Estão identificadas 4 zonas climáticas diferentes a nível mundial, em função do historial de temperatura e humidade registadas: (zona I "Moderada", zona II "Subtropical", zona III "Quente e seco" e zona IV "Tropical"). Uma parcela substancial do mercado farmacêutico está incluída nas zonas climáticas I e II, para as quais as condições a adoptar no âmbito dos estudos de estabilidade foram uniformizadas na última revisão da "Guideline" ICH Q1A.[3]

A forma farmacêutica do produto e a substância activa que o constitui condicionam a natureza dos testes a realizar, bem como a duração do estudo de estabilidade. Para avaliar as possíveis alterações físicas, químicas e microbiológicas com impacto na qualidade, segurança e eficácia do produto, são realizados ensaios com uma periodicidade pré-definida, os quais se encontram sumarizados na tabela 1.[2] Para facilitar a sua leitura, os testes encontram-se segregados pelo tipo de alteração no produto:

TABELA 1 - TESTES PARA CARACTERIZAÇÃO DAS ALTERAÇÕES DOS MEDICAMENTOS AO LONGO DA SUA VALIDADE

ALTERAÇÕES FÍSICAS	ALTERAÇÕES QUÍMICAS	ALTERAÇÕES MICROBIOLÓGICAS
Aspecto, cor e odor pH Viscosidade e densidade Massa média Cor e limpidez de solução Número de partículas e distribuição do tamanho de partícula Desagregação e dissolução Dureza e friabilidade Teor em água	Doseamento de substância activa Determinação de produtos de degradação Doseamento de conservante Determinação de produtos de degradação dos conservantes Doseamento de antioxidantes	Ensaio de esterilidade Doseamento de endotoxinas Ensaio de controlo microbiológico de produtos não obrigatoriamente estéreis Ensaio de eficácia de conservantes

Os estudos de estabilidade constituem uma parte importante do desenvolvimento de um novo produto farmacêutico, bem como da monitorização do produto na sua fase de comercialização. Neste artigo vamos desenvolver o delineamento do estudo de estabilidade, a seguir em cada uma destas fases.

FASE DE DESENVOLVIMENTO E SUBMISSÃO ÀS ENTIDADES COMPETENTES

Durante o desenvolvimento de um novo medicamento é necessário efectuar um conjunto alargado de ensaios de estabilidade, de modo a que o fabricante adquira um profundo conhecimento das características do produto e da forma como estas são influenciadas pelas condições ambientais. Adicionalmente, através dos resultados obtidos nestes estudos de avaliação inicial da estabilidade, o fabricante propõe uma validade e define as condições de armazenamento às entidades competentes.

Na fase de desenvolvimento, são realizados os seguintes estudos:[3-6]

- Teste de degradação forçada à substância activa com os seguintes objectivos:
  - ✓ Identificar os potenciais degradados da substância activa e as condições de degradação, fornecendo informação sobre o desenvolvimento e validação do processo de fabrico e das condições de armazenamento do medicamento;
  - ✓ Avaliar a capacidade de os métodos analíticos desenvolvidos serem indicadores de estabilidade;
  - ✓ Identificar quais os factores ambientais que potencialmente podem influenciar a estabilidade da substância activa e definir quais os materiais de embalagem mais adequados para proteger o produto, permitindo a extrapolação da informação obtida para o produto formulado.
- Teste de Fotoestabilidade – realizado em pelo menos um lote do produto farmacêutico, de acordo com os requisitos da "Guideline" ICH Q1B, cujo objectivo é demonstrar que a luz não provoca alterações no produto.

- Estabilidade em uso – Este estudo deve ser efectuado sempre que se avalia a estabilidade de um recipiente multidose, simulando a sua utilização normal, e tem por objectivo determinar o prazo de validade após abertura.
- Testes realizados em 3 lotes primários [a] do produto que deverão obedecer às seguintes premissas:
  - ✓ O processo de fabrico utilizado para a produção dos lotes primários deve mimetizar o processo de fabrico industrial;
  - ✓ Os lotes primários devem ter a mesma formulação e o mesmo material de acondicionamento primário que o produto comercial;
  - ✓ Dos 3 lotes pelo menos dois devem ser à escala piloto, sendo que o terceiro poderá ter menor tamanho, se devidamente justificado;
  - ✓ Os lotes primários deverão ser fabricados, sempre que possível, com diferentes lotes de substância activa;
  - ✓ Os estudos devem ser efectuados para cada dosagem e tipo de material de acondicionamento primário. A extensão destes estudos pode ser reduzida através da aplicação de vários delineamentos alternativos definidos na "Guideline" ICH Q1D (*Bracketing* e *Matrixing*), que permitem uma redução considerável nos custos sem perda significativa de informação.

O estudo de estabilidade, realizado nos 3 lotes primários do produto, deve incluir ensaios de estabilidade a tempo real, efectuados em amostras armazenadas nas condições ambientais da zona climática na qual o produto vai ser comercializado, e ensaios de estabilidade em condição acelerada, testando amostras submetidas a condições ambientais extremas.[7]

A tabela 2[2,3] define as condições para realização de um estudo de estabilidade para um novo produto farmacêutico a ser comercializado em Portugal, à temperatura ambiente, bem como a sua duração mínima para submissão às entidades competentes:

TABELA 2 - TEMPOS E CONDIÇÕES DOS ESTUDOS DE ESTABILIDADE NAS ZONAS CLIMÁTICA I E II

TIPO DE ESTUDO (ZONA I E II)	CONDIÇÕES ARMAZENAGEM		PERÍODO MÍNIMO COBERTO PELOS DADOS DE SUBMISSÃO (MESES)	TEMPOS DE TESTE
	TEMPERATURA	HUMIDADE RELATIVA		
Tempo Real	25 ±2ºC ou 30 ±2ºC	60 ±5% ou 65 ±5%	12	A cada 3 meses no 1º ano; A cada 6 meses no 2º ano; Anualmente até fim validade
Intermédia	30 ±2ºC	65 ±5%	6	0, 6, 9, 12
Acelerada	40 ±2ºC	75 ±5%	6	0, 3, 6

Sempre que os resultados obtidos após 6 meses em condição acelerada evidenciem alterações significativas, é necessário incluir no estudo ensaios de estabilidade realizados com amostras armazenadas em condições ambientais intermédias.

Considera-se alteração significativa quando:[3]

- ✓ Existe uma variação de 5% relativamente ao doseamento inicial ou o valor obtido está fora da especificação adoptada;
- ✓ Existência de produto de degradação acima do critério de aceitação;
- ✓ Resultado fora de especificação para aparência, atributos físicos e testes funcionais (excepto se expectável);
- ✓ Valor fora de especificação para pH (se aplicável);
- ✓ Falha em cumprir critério de dissolução para 12 unidades (se aplicável).

AVALIAÇÃO DOS RESULTADOS DE ESTABILIDADE

A validade dos produtos farmacêuticos é estabelecida a partir dos resultados obtidos nos estudos de estabilidade, empregando, sempre que possível e aplicável, procedimentos estatísticos apropriados, tais como a regressão linear, testes de agrupamento e modelação estatística. Esta avaliação estatística permite, por extrapolação dos dados existentes, verificar a hipótese de aumentar a validade para além dos dados laboratoriais existentes e demonstrar que cada um dos três lotes em estudo suporta o prazo de validade extrapolado.

A "Guideline" ICH Q1E apresenta uma árvore de decisão que fornece instruções, passo por passo, sobre a abordagem e os testes estatísticos a efectuar para sustentar o prazo de validade proposto para o produto:[8]

- Nos casos em que os resultados da estabilidade de longa duração e da estabilidade acelerada não revelam alterações significativas, nem variabilidade entre os lotes, é possível, por extrapolação dos dados existentes, definir um prazo de validade mais longo, sem necessidade de recorrer a outros testes estatísticos;
- Sempre que os resultados da estabilidade de longa duração e da estabilidade acelerada revelam alterações significativas ou variabilidade entre os lotes, são aplicáveis testes estatísticos para factor testado, tendo em conta os resultados de cada lote em estudo, de forma a sustentar o prazo de validade proposto. Nestes casos torna-se necessário recorrer igualmente aos dados de estabilidade intermédia.

FASE DE COMERCIALIZAÇÃO

Uma vez concedida a autorização de introdução no mercado com a aprovação do prazo de validade e das condições de armazenamento do produto, o fabricante assume o compromisso de continuar a realização dos estudos de estabilidade. Tendo em conta que muitas vezes é concedida a autorização para iniciar a comercialização apenas com 12 meses de dados de estabilidade e em lotes piloto, é importante garantir a conclusão do estudo, submetendo posteriormente às entidades competentes os dados de estabilidade dos 3 primeiros lotes industriais fabricados.

Adicionalmente, o fabricante deverá continuar a conduzir estudos de estabilidade, designados por Estabilidade "*On-Going*", que permitem monitorizar o produto no seu material de acondicionamento final e concluir que este se mantém dentro das especificações, nas condições de armazenamento apropriadas para o prazo de validade estipulado. O número de lotes e a frequência de análise devem fornecer dados suficientes para efectuar uma análise de tendências e devem constituir pelo menos um lote por ano para cada dosagem e para cada material de acondicionamento primário.[3]

A realização dos estudos de estabilidade ao longo de todo o ciclo de vida de um produto farmacêutico é essencial, uma vez que permite avaliar o controlo do seu processo de fabrico e garantir a disponibilização ao doente de um produto farmacêutico seguro, eficaz e com qualidade até ao final da sua validade.

[a] Lote que representa uma quantidade mínima equivalente a 10% do lote industrial previsto, ou quantidade equivalente à capacidade mínima do equipamento industrial a ser utilizado

Fátima Godinho Carvalho*
Sofia Anjos Moreno*
* LEF-INFOSAÚDE

Referências bibliográficas

1. Fairweather WR, Lin TD, Kelly R. Regulatory, Design, and Analysis Aspects of Complex Stability Studies. J Pharm Sci, 1995; 84 (11):1322-1326.
2. Matthews BR. Regulatory Aspects of Stability Testing in Europe. Drug Dev Ind Pharm, 1999; 25(7): 831-856.
3. ICH Q1A (R2): Stability Testing of New Drug Substances and Products. EMEA (CPMP/ICH/2736/99). August 2003.
4. ICH Q1B: Photostability Testing of New Active Substances and Medicinal Products. EMEA (CPMP/ICH/279/95). January 1998.
5. ICH Q1C: Stability Testing: Requirements for New Dosage Forms. EMEA (CPMP/ICH/280/95). January 1998.
6. ICH Q1D: Bracketing and Matrixing Designs for Stability Testing of New Drug Substances and Products. EMEA (CPMP/ICH/4104/00). February 2002.
7. Food and Drug Administration, Department of Health, Education, and Welfare Public Health Service Food and Drug Administration: Expiration Dating and Stability Testing for Human Drug Products. FDA No 41, 1985.
8. ICH Q1E: Evaluation of Stability Data. EMEA (CPMP/ICH/420/02). February 2003.

NOVOS FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS E ANTICONVULSIVANTES

A epilepsia é uma doença neurológica que se caracteriza pela recorrência de crises com descarga neuronal, com ou sem convulsões. As crises epilépticas podem ser classificadas em:

- crises focais (parciais), i. e., origem localizada num hemisfério: com ou sem comprometimento da consciência (simples ou complexas). Estas podem evoluir para crises convulsivas bilaterais (generalização secundária);
- crises generalizadas, com origem em ambos os hemisférios: ausências (típicas, atípicas, ausências com características especiais), crises tónico-clónicas, crises tónicas, crises clónicas, crises atónicas e mioclónicas;
- desconhecidas (evidência insuficiente para caracterizar como focal, generalizada ou ambas).

No rol das formas de epilepsia encontra-se a Síndrome de Lennox-Gastaut (SLG).[1-3]

Os fármacos antiepilépticos (AE), até ao final da década de 80, limitavam-se ao fenobarbital, primidona, fenitoína, carbamazepina, ácido valpróico e derivados, e etossuximida. Não curam a epilepsia, mas são eficazes no controlo da repetição de crises na maioria dos pacientes. Porém, muitos doentes mantêm crises refractárias ou manifestam efeitos adversos intoleráveis. Por isso, a partir dos anos 90, surgem novos fármacos. As moléculas mais recentes demonstraram uma eficácia semelhante à dos AE clássicos, com vantagens, pelo menor risco de efeitos secundários, nas interacções medicamentosas mínimas e na menor indução/inibição enzimática. Os novos AE, ao aumentarem as opções terapêuticas, confrontam os farmacêuticos com a necessidade de se familiarizarem com a sua eficácia, tolerância e propriedades farmacocinéticas.[4,5]

LEVETIRACETAM

O levetiracetam (LVT) é um fármaco aprovado como monoterapia no tratamento de crises focais, com ou sem generalização secundária, em doentes a partir dos 16 anos. Como terapêutica adjuvante é indicado no tratamento de: i – crises focais, com ou sem generalização secundária, em indivíduos a partir de 1 mês de idade; ii – crises mioclónicas na epilepsia mioclónica juvenil em pacientes a partir dos 12 anos e iii – crises generalizadas tónico-clónicas primárias em indivíduos a partir dos 12 anos. Pensa-se que o seu mecanismo de acção envolve a interacção com a proteína 2A da vesícula sináptica (proteína envolvida na exocitose dos neurotransmissores). O LVT é rapidamente absorvido com uma biodisponibilidade próxima de 100% após administração por via oral. As concentrações plasmáticas máximas são atingidas cerca de 1 h após a administração. A semivida plasmática nos adultos é de 6-8 h, não se ligando o fármaco significativamente às proteínas plasmáticas (< 10%). A principal via de excreção do LVT e do seu metabolito primário é a via urinária. O metabolito resulta da hidrólise num vasto número de tecidos, incluindo as células sanguíneas, estando ausente o metabolismo hepático. As reacções adversas do LVT mais frequentemente relatadas foram sonolência, astenia, tonturas, cefaleias e infecção (principalmente do tracto respiratório superior). Referem-se perturbações comportamentais (agitação, ansiedade, hostilidade, variações do humor e depressão), dificuldades de coordenação (ataxia, perturbação da marcha) e, raramente, perturbações psicóticas. Não foram reportadas interacções significativas do LVT com a co-administração de outros fármacos.

Além da vantagem de um perfil farmacocinético favorável e uma elevada margem terapêutica, o LVT oferece a possibilidade de uma rápida titulação da dose.[2,5-9]

ZONISAMIDA

A zonisamida (ZNM) tem indicação de terapêutica coadjuvante no tratamento de crises focais, com ou sem generalização secundária, em doentes adultos (mais de 18 anos). Apresenta uma utilização *off-label* na doença bipolar, dor crónica e enxaquecas. O fármaco bloqueia os canais de sódio e de cálcio dependentes da voltagem, evitando que a actividade eléctrica anormal das células neuronais se propague através do cérebro. Possui também efeito na inibição neuronal mediada pelo ácido gama-aminobutírico (GABA). Via oral, a ZNM é rápida e quase completamente absorvida, com uma concentração plasmática máxima entre 2-5 h e uma biodisponibilidade de cerca de 100%. O AE liga-se 40--60% às proteínas plasmáticas e é extensivamente metabolizado. A sua semivida é prolongada (50-70 h) na ausência de indutores da CYP3A4. A principal via de excreção dos metabolitos e do fármaco original é a urinária. Para este fármaco encontram-se descritos efeitos secundários que incluem sonolência, tonturas, ataxia e anorexia. Foram relatados casos de temperatura corporal elevada, principalmente em doentes pediátricos. Sendo a ZNM um derivado das sulfonamidas, o seu uso é contra-indicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida a estas substâncias. A molécula não induz o seu próprio metabolismo e não parece afectar a farmacocinética dos contraceptivos orais ou de outros AE.

Com o benefício de poder ser administrada em uma toma diária, devido a uma semivida prolongada, a ZNM é eficaz em muitos tipos de crises, nomeadamente nas crises mioclónicas (particularmente resistentes aos tratamentos).[2,4,5,7,9-12]

PREGABALINA

A pregabalina (PGB) é usada em pacientes com mais de 18 anos no tratamento da dor neuropática periférica e central (neuropatia diabética, nevralgia pós-herpética e lesão da medula espinal). É um AE autorizado na terapêutica adjuvante de crises focais, com ou sem generalização secundária. Também é eficaz no tratamento da perturbação de ansiedade generalizada. É um análogo do GABA e liga-se à subunidade α_2-δ pré-sináptica dos canais de cálcio dependentes da voltagem, resultando na redução da libertação de neurotransmissores como o glutamato, a noradrenalina, a serotonina, a dopamina e a substância P. O fármaco é rapidamente absorvido, por via oral, possuindo uma biodisponibilidade ≥ 90%. A concentração plasmática máxima é atingida aproximadamente 1 h após a sua administração. O composto não se liga às proteínas plasmáticas e não sofre metabolização hepática significativa. O tempo de semivida é cerca de 6 h e aproximadamente 98% do fármaco é eliminado, na urina, inalterado. Pode provocar efeitos indesejáveis como sonolência, tonturas, xerostomia, edema, afecções oculares (visão turva e diplopia), aumento de peso e perturbações da atenção.

A PGB tem uma farmacocinética previsível e favorável. Com uma metabolização negligenciável e não se fixando às proteínas plasmáticas, são improváveis as interacções fármaco-fármaco.[2,7,13,14]

RUFINAMIDA

A rufinamida (RUF) é um fármaco órfão usado no tratamento coadjuvante das crises epilépticas associadas com a SLG em doentes com idade ≥ 4 anos. O seu mecanismo de acção traduz-se no prolongamento do estado inactivo dos canais de sódio das membranas neuronais, reduzindo, como consequência, a sua excitabilidade. Após administração oral, a biodisponibilidade da RUF é aproximadamente de 85% e os níveis plasmáticos

máximos são alcançados em 4-6 h. Uma fracção do AE, cerca de 34%, liga-se às proteínas séricas. A semivida é de aproximadamente 6-10 h, sendo o fármaco extensivamente metabolizado no fígado. A principal via de metabolização é a hidrólise do grupo carboxilamida, não dependendo da mediação do citocromo P450. Cerca de 85% da dose do fármaco é excretada por via renal. As reacções adversas relatadas com a RUF incluem sonolência, náuseas, vómitos, cefaleias, fadiga e tonturas. As concentrações de RUF podem aumentar com a associação do ácido valpróico (interacção mais pronunciada em doentes com peso corporal < 30 kg) ou da lamotrigina. Na co-administração com a carbamazepina, a vigabatrina, o fenobarbital, a fenitoína e a primidona, as concentrações da RUF podem ser diminuídas. A RUF pode ainda diminuir a depuração da fenitoína, aumentando as concentrações plasmáticas da última. Na administração concomitante com contraceptivos hormonais, aconselha-se, devido a diminuição da sua eficácia, a utilização de um método contraceptivo adicional (não-hormonal).

A RUF integra-se no pequeno grupo de fármacos que demonstraram ser eficazes em quadros de SLG inadequadamente controlados com os AE convencionais (ácido valpróico/valproato de sódio e benzodiazepinas).[2,7,10,14,15]

LACOSAMIDA

A lacosamida (LCM) é indicada como terapêutica adjuvante no tratamento de crises focais, com ou sem generalização secundária, em pacientes a partir dos 16 anos. É um aminoácido funcionalizado, cujo mecanismo de acção se crê aumentar a inactivação lenta dos canais de sódio dependentes da voltagem, reduzindo a excitabilidade das membranas celulares. Liga-se selectivamente à proteína mediadora da resposta à colapsina de tipo 2, uma fosfoproteína implicada na diferenciação neuronal, polarização e controlo do crescimento axonal, permanecendo desconhecido o seu papel no controlo das crises epilépticas. O fármaco é rápida e completamente absorvido, tendo uma biodisponibilidade oral de aproximadamente 100%. A concentração plasmática máxima ocorre entre as 0,5-4 h após administração oral. A ligação da LCM às proteínas plasmáticas é inferior a 15% e aproximadamente 95% da dose oral é excretada na urina (LCM inalterada ≈ 40%, e o seu metabolito O-desmetil, formado pela isoenzima CYP2C19, < 30%). O tempo de semivida é cerca de 12-13 h. Tonturas, cefaleias, diplopia, visão turva, sonolência, fadiga, ataxia, tremor, náuseas, nistagmo e vómitos foram alguns dos efeitos indesejáveis relatados aquando da administração da LCM. A sua administração associa-se a um aumento do intervalo PR, no electrocardiograma, relacionado com a dose. A existência de bloqueio auriculo-ventricular (AV), de segundo ou terceiro grau, é contra-indicação para o tratamento com a LCM.

A seu favor, a LCM tem um perfil toxicológico aceitável e um baixo potencial de interacções farmacológicas, algo relevante considerando a sua utilização em pacientes polimedicados com fármacos AE.[2,7,10,14,16,17]

ACETATO DE ESLICARBAZEPINA

O acetato de eslicarbazepina (ESL) encontra-se aprovado na terapêutica adjuvante nas crises epilépticas focais, com ou sem generalização secundária, em doentes adultos (≥ 18 anos). Estruturalmente relacionado com a carbamazepina e a oxcarbazepina, é o pró-fármaco da eslicarbazepina (S-licarbazepina). É este metabolito que bloqueia os canais de sódio dependentes da voltagem. Interagindo com os canais, estabiliza-os no seu estado inactivo, impedindo assim o disparo neuronal sustentado e repetitivo. Após a administração oral, o ESL é rápido e extensivamente biotransformado (cerca de 95%) por esterases intestinais e hepáticas no seu metabolito primário, a eslicarbazepina. Os metabolitos secundários são a R-licarbazepina e oxcarbazepina (também utilizada como AE). Ao contrário da carbamazepina, o acetato de eslicarbazepina não é convertido em carbamazepina-10,11-epóxido (metabolito tóxico) e não afecta o seu próprio metabolismo. A ligação da eslicarbazepina às proteínas plasmáticas é relativamente baixa (≈ 30%) e a semivida é de 20-24 h na administração crónica. A eslicarbazepina e os metabolitos do ESL são essencialmente excretados na urina. Em doentes tratados com ESL observaram-se reacções adversas como tonturas, sonolência, cefaleias, náuseas, diplopia, dificuldade de coordenação e vómitos. O bloqueio AV de segundo ou terceiro grau corresponde a uma contra-indicação de utilização do ESL. O risco potencial de desencadear hiponatremia constitui outra limitação deste AE. O ESL possui interacções com outros fármacos, incluindo AE. Fármacos que são metabolizados pelo CYP3A4 e pelas UDP-glucuronil-transferases (o seu metabolismo pode ser induzido), ou pelo CYP2C19 (o metabolismo pode estar inibido) podem requerer ajuste das doses quando usados concomitantemente com o ESL. A administração concomitante com oxcarbazepina não é recomendada. A dose do ESL pode necessitar de ser aumentada e a dose de fenitoína pode ter de ser diminuída quando são associados os dois fármacos. É de esperar interacção entre o ESL e a lamotrigina, podendo esta, devido à variabilidade interindividual, ser clinicamente relevante em alguns indivíduos. Poderá ser necessário o aumento da dose de ESL na co-administração com a carbamazepina, existindo ainda um risco de aumento de reacções adversas (diplopia, alterações da coordenação e tonturas). A administração do ESL pode reduzir a eficácia dos contraceptivos orais aquando da sua associação.

Como principais benefícios, o ESL não é metabolizado no 10,11-epóxido tóxico e não afecta o seu próprio metabolismo ou depuração. É ainda, predominantemente, o pró-fármaco do enantiómero farmacologicamente mais activo, a S-licarbazepina.[7,14,18]

A epilepsia é uma situação médica grave para a qual o desenvolvimento de novos fármacos AE expandiu as opções terapêuticas e proporcionou vantagens para os doentes. Têm globalmente maior espectro de actividade, menos interacções medicamentosas e menos reacções adversas. Todavia, os ensaios que comparam a eficácia e a tolerância das novas moléculas em monoterapia são escassos, limitando e dificultando as decisões terapêuticas dos profissionais de saúde.

Joana Pais
Farmacêutica

Referências bibliográficas

1. Berg AT *et al.* New concepts in classification of the epilepsies: entering the 21st century. Epilepsia. 2011; 52(6): 1058-62.
2. Joint Formulary Committee. British National Formulary. 61st ed. London: BMJ Group and Pharmaceutical Press, 2011.
3. Sweetman S (Ed), Martindale: The complete drug reference. 36th ed. London: Pharmaceutical Press, 2009.
4. LaRoche SM et al. The new antiepileptic drugs: clinical applications. JAMA. 2004; 291(5): 615-20.
5. LaRoche SM *et al.* The new antiepileptic drugs: scientific review. JAMA. 2004; 291(5): 605-14.
6. Lévetiracétam. Épilepsie myoclonique: utile en association. Rev. Prescrire. 2007; 27(287): 657.
7. Krasowski MD. Therapeutic Drug Monitoring of the Newer Anti-Epilepsy Medications. Pharmaceuticals (Basel). 2010; 3(6): 1909-35.
8. Levetiracetam – a new drug for epilepsy. Drug Ther Bull. 2002; 40(4): 30-2.
9. Wade JF *et al.* Emergent complications of the newer anticonvulsants. J Emerg Med. 2010; 38(2): 231-7.
10. Chong DJ *et al.* Update on anticonvulsant drugs. Curr Neurol Neurosci Rep. 2010; 10(4): 308-18.
11. The choice of initial monotherapy in newly diagnosed epilepsy requires careful consideration of multiple factors. Drugs Ther Perspect. 2009; 25(12): 14-18.
12. Mula M *et al.* Antiepileptic drugs and psychopathology of epilepsy: an update. Epileptic Disord. 2009; 11(1): 1-9.
13. Gajraj NM. Pregabalin: its pharmacology and use in pain management. Anesth. Analg. 2007; 105(6): 1805-15.
14. Luszczki JJ. Third-generation antiepileptic drugs: mechanisms of action, pharmacokinetics and interactions. Pharmacol Rep. 2009; 61(2): 197–216.
15. Chu-Shore CJ *et al.* New drugs for pediatric epilepsy. Semin Pediatr Neurol. 2010; 17(4): 214-23.
16. Cada D *et al.* Lacosamide. Hosp Pharm. 2009; 44(6): 497-508.
17. Lacosamida (Vimpat). Panorama Actual del Med. 2010; 34(331): 166-75.
18. Eslicarbazepine acetate: a guide to its use as adjunctive therapy in partial-onset seizures. Drugs Ther Perspect. 2011; 27(10):1-5.

BOLETIM DO CIM - publicação bimestral de distribuição gratuita da Ordem dos Farmacêuticos **Director:** Carlos Maurício Barbosa **Conselho Editorial**: Aurora Simón (editora); Clementina Varelas; Francisco Batel Marques; J. A. Aranda da Silva; Lígia Póvoa; M.ª Eugénia Araújo Pereira; Paula Iglésias; Rogério Gaspar; Rui Pinto; Sérgio Simões; Teresa Soares. Os artigos assinados são da responsabilidade dos respectivos autores.