

The logo for CATES (Centro Colaborador do SUS Avaliação de Tecnologias & Excelência em Saúde) features the word "CATES" in a bold, white, sans-serif font. The letter "C" is stylized with a teal-colored outline and a white fill, while the remaining letters "ATES" are solid white. The logo is set against a dark blue rectangular background.

**CENTRO COLABORADOR DO SUS
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE**

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

PTC 17/2014

**Intercambialidade entre medicamentos referência,
genérico e similar de pramipexol no tratamento da
doença de Parkinson**

*Interchangeability between innovative,
similar and generic pramipexole in the treatment of
Parkinson's disease*

*Intercambiabilidad entre los medicamentos de marca
y genérico de pramipexol en el tratamiento de la
enfermedad de Parkinson*

**Belo Horizonte - MG
Setembro - 2014**

**Faculdade de Farmácia - UFMG
Dep. de Farmácia Social
www.cates.org.br**

**UNIVERSIDADE FEDERAL
DE MINAS GERAIS**



UFMG

2014. CCATES.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da área técnica. Este estudo é parte integrante do Projeto “Centro Colaborador do SUS/MG para Estudos Farmacoeconômicos e Epidemiológicos” que tem o apoio da Secretaria de Estado de Minas Gerais e tem por objetivo subsidiar a tomada de decisão, mas não expressa decisão formal para fins de incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

Informações:

CENTRO COLABORADOR DO SUS: AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E EXCELÊNCIA EM SAÚDE - CCATES

Faculdade de Farmácia UFMG

Av. Presidente Antônio Carlos 6627 Campus Pampulha

CEP: 31270-901, Belo Horizonte – MG

Tel.: (31) 3409-6394

Home Page: <http://www.ccates.org.br>

Elaboração:

Lívia Lovato Pires de Lemos
CCATES/UFMG

Juliana de Oliveira Costa
CCATES/UFMG

Revisão Técnica:

Augusto Afonso Guerra Júnior
CCATES/UFMG



CENTRO COLABORADOR DO SUS
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum dos autores recebe qualquer patrocínio da indústria ou participa de qualquer entidade de especialidade ou de pacientes que possa representar conflitos de interesse.

RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Medicamento genérico de liberação imediata de dicloridrato de pramipexol.

Indicação: Tratamento dos sintomas motores da doença de Parkinson.

Caracterização das tecnologias: O pramipexol é um agonista dopaminérgico que age “substituindo” a dopamina, um neurotransmissor que está em concentração diminuída na doença de Parkinson.

Pergunta: O medicamento genérico dicloridrato de pramipexol é seguro e eficaz no tratamento dos sintomas motores da doença de Parkinson, em comparação aos medicamentos de referência (Sifrol®) e similar (Stabil®)?

Busca e análise de evidências científicas: Foi realizada busca por documentos e relatórios oficiais brasileiros que abordassem as normas para registro de medicamentos genéricos e similares nos sítios eletrônicos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e documentos internacionais nos sites da *Food and Drug Administration* (FDA), *European Medicines Agency* (EMA) e da Organização Mundial de Saúde (OMS). A busca por estudos científicos foi conduzida nas bases Medline (via Pubmed), *Centre for Reviews and Dissemination*, *The Cochrane Library* e LILACS.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: Segundo Lei e resoluções da ANVISA está prevista a intercambialidade entre os medicamentos referência e genérico ou similar, uma vez que possuem bioequivalência demonstrada para o registro do medicamento junto ao Ministério da Saúde. Resoluções da ANVISA regulamentaram isenção de estudos de bioequivalência tradicionais para fármacos considerados de alta solubilidade e alta permeabilidade segundo o Sistema de Classificação Biofarmacêutica. Em agosto de 2014 o dicloridrato de pramipexol foi incluído na lista de fármacos elegíveis à bioisenção, por ser considerado de alta absorção (igual ou maior de 85%) e apresentar amplo índice terapêutico, ou seja, a dose terapêutica é distante da dose tóxica. Além disso, esse fármaco não apresenta relatos de bioinequivalência em humanos. Nos Estados Unidos da América esse fármaco é elegível para bioisenção desde 2010. A agência europeia não divulgou lista de fármacos, mas assim como a Organização Mundial da Saúde, considera fármacos com alta solubilidade e alta permeabilidade passíveis de bioisenção. Após a aplicação dos critérios de elegibilidade foi incluído um estudo científico. Trata-se de uma revisão narrativa na qual os autores indicam a necessidade de o paciente com doença de Parkinson ser tratado com o medicamento de marca. Esse estudo apresenta limitações importantes referentes ao método, pois revisões narrativas não utilizam busca estruturada e reprodutível de estudos, podendo os autores escolher aqueles que apoiem sua opinião. As peculiaridades dos pacientes com doença de Parkinson apresentadas como argumento, tal como a motilidade gástrica reduzida, afetam a efetividade de medicamentos genéricos, similares e de referência da mesma forma.

Recomendações: Não há suporte normativo e científico que justifique a preferência por marca comercial com relação ao pramipexol, uma vez que as regulamentações brasileira e estrangeira apontam para o fato de que não há evidência de bioinequivalência entre diferentes formulações de liberação imediata de dicloridrato de pramipexol. Além disso, não foram encontradas evidências científicas de qualidade, conforme os preceitos da medicina baseada em evidências, que apontassem para diferenças de efeito clínico entre as formulações estudadas.

ABSTRACT

Technologies: Generic immediate release formulation of pramipexole

Indication: Treatment of motor symptoms of Parkinson's disease.

Technologies characterization: Pramipexole is a dopamine agonist that acts "replacing" dopamine, a neurotransmitter that is in decreased concentration in Parkinson's disease.

Question: The generic drug pramipexole is safe and effective in the treatment of the motor symptoms of Parkinson's disease in comparison to the reference medicine (Sifrol®) and the similar medicine (Stabil®)?

Search and analysis of scientific evidence: We performed a search for Brazilian official documents and reports that addressed the standards for registration of generic and similar medicines in the electronic sites of the National Health Surveillance Agency (from the Portuguese Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA) and international documents of the Food and Drug Administration (FDA), European Medicines Agency (EMA) sites and the World Health Organization (WHO). We conducted a search for scientific studies in Medline (via Pubmed), Centre for Reviews and Dissemination, The Cochrane Library, and LILACS.

Summary of results of the selected studies: According to Law and resolutions of ANVISA the interchangeability between reference and generic, or similar medicines, is expected as they have to demonstrate bioequivalence for the registration of the medicine in the Ministry of Health. ANVISA Resolutions regulated waiver from traditional bioequivalence studies for drugs considered to present high solubility and high permeability according to the Biopharmaceutics Classification System. In August 2014 pramipexole was included in the list of drugs eligible for biowaiver as it is considered of high absorption (greater than or equal to 85%) and of broad therapeutic index, i.e., the therapeutic dose is distant to the toxic dose. Furthermore, this drug has no reports of human absence of bioequivalence. In the United States of America pramipexole is eligible for biowaiver since 2010. The European agency has not released the list of drugs eligible for biowaiver, but considers drugs with high solubility and high permeability eligible for biowaiver, as well as the World Health Organization. After applying the eligibility criteria a scientific study was included. It is a narrative review in which the authors indicate that patients with Parkinson's disease should be treated with the brand name medicines. This study has important limitations regarding the method, as narrative reviews do not use a structured and reproducible search for studies, the authors can choose the ones that support their opinion. The peculiarities of patients with Parkinson's disease presented as an argument, such as reduced gastric motility, affect the effectiveness of generic, similar and reference medicines the same way.

Recommendations: There is no legal and scientific support to justify the preference for brand name medicines with respect to pramipexole, since the Brazilian and foreign regulations point to the fact that there is no evidence of absence of bioequivalence between different formulations of immediate release pramipexole dichloridrate. In addition, we did not find high quality scientific evidence, according to the precepts of evidence-based medicine, which could point to differences in clinical outcomes between the formulations studied.

RESUMEN

Tecnologías: Medicamento genérico pramipexol de liberación inmediata.

Indicación: Tratamiento de los síntomas motores de la enfermedad de Parkinson.

Caracterización de las tecnologías: El pramipexol es un agonista de la dopamina, que actúa "en sustitución de" dopamina, un neurotransmisor que está reducido en la enfermedad de Parkinson.

Pregunta: ¿El medicamento genérico pramipexol es seguro y eficaz en el tratamiento de los síntomas motores de la enfermedad de Parkinson, en comparación con los fármacos de referencia (Sifrol®) y similar (Stabil®)?

Búsqueda y análisis de la evidencia científica: Se realizó una búsqueda de documentos oficiales brasileños e informes que abordan las normas para el registro de los medicamentos genéricos y similares en los sitios electrónicos en la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA) y los documentos internacionales en la *Food and Drug Administration* (FDA), *European Medicines Agency* (EMA) y la Organización Mundial de la Salud (OMS). Se llevó a cabo la búsqueda de los estudios científicos en Medline (a través de Pubmed), *Centre for Reviews and Dissemination*, la Biblioteca Cochrane y LILACS.

Resumen de los resultados de los estudios seleccionados: De acuerdo con la Ley y las resoluciones de la ANVISA, la intercambiabilidad entre medicamentos referencia y genéricos o similares es esperada, una vez que han demostrado la bioequivalencia para el registro en el Ministerio de Salud. Resoluciones de ANVISA regulan la exención de los estudios tradicionales de bioequivalencia para fármacos considerados de alta solubilidad y alta permeabilidad según el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica. En agosto de 2014, el pramipexol fue incluido en la lista de medicamentos elegibles para bio-exención por ser considerado de alta absorción (mayor o igual a 85%) y proporcionar un amplio índice terapéutico, es decir, la dosis terapéutica está lejos de la dosis tóxica. Además, esta droga no tiene informes de ausencia de bioequivalencia en humanos. En los Estados Unidos de América el pramipexol es elegible para bio-exención desde 2010. La agencia europea no ha publicado la relación de medicamentos, pero considera para bio-exención los fármacos con alta solubilidad y alta permeabilidad, así como la Organización Mundial de la Salud. Después de aplicar los criterios de elegibilidad se incluyó un estudio científico, lo cual era una revisión narrativa en la que los autores indicaron la necesidad de que el paciente con enfermedad de Parkinson utilice el fármaco de marca. Este estudio tiene limitaciones importantes con relación al método, ya que las revisiones narrativas no utilizan búsqueda estructurada y reproducible de estudios, y los autores pueden elegir los estudios para apoyar su opinión. Las peculiaridades de los pacientes con enfermedad de Parkinson que se presentan como un argumento, como la motilidad gástrica reducida, afectan a la eficacia de los medicamentos genéricos, similares y referencia de la misma manera.

Recomendaciones: No hay apoyo legal y científico para justificar la preferencia por el medicamento de marca en relación al pramipexol, ya que las normas brasileñas y extranjeras apuntan al hecho de que no hay pruebas de ausencia de bioequivalencia entre diferentes formulaciones de pramipexol de liberación inmediata. Por otra parte, no hay evidencia científica de calidad, de acuerdo con los preceptos de la medicina basada en la evidencia, que apunte diferencias en los resultados clínicos entre las formulaciones estudiadas.

SUMÁRIO

1. CONTEXTO.....	6
2. PERGUNTA	7
3. INTRODUÇÃO	8
3.1. Doença de Parkinson: aspectos clínicos e epidemiológicos	8
3.2. Tratamento dos sintomas motores.....	10
3.2.1. Pramipexol	11
3.4. Estimativa de custo.....	12
4. BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA	13
5. CRITÉRIOS DE SELEÇÃO E EXCLUSÃO DE ESTUDOS	14
6. RESULTADOS	15
6.1. Normatização de medicamentos referência, genérico e similar.....	15
6.1.1. Bioequivalência.....	15
6.1.2. Bioisenção	16
6.1.3. Bioisenção na <i>Food and Drug Administration, European Medicines Agency e Organização Mundial da Saúde</i>	18
6.2. Estudo científico	19
7. RECOMENDAÇÕES	20
REFERÊNCIAS.....	22

1. CONTEXTO

Em 2014, o Ministério Público de Minas Gerais solicitou à Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais (SES/MG), a elaboração de parecer técnico-científico enfocando possíveis diferenças de eficácia e segurança entre os medicamentos pramipexol (genérico, Arrow/Cobalt Pharmaceuticals), Stabil® (Aché) e Sifrol® (Boehringer), sendo o princípio ativo de todos o pramipexol. Esse fármaco pertence à classe os agonistas dopaminérgicos e é utilizado no tratamento da doença de Parkinson. A SES/MG encaminhou a solicitação ao Centro Colaborador do SUS (CCATES/UFMG) para desenvolver essa avaliação.

O Centro Colaborador do SUS é um núcleo de cooperação técnico-científica que integra a Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias de Saúde (REBRATS), e tem, dentre outras atribuições, a função de elaborar pareceres independentes a fim de subsidiar a defesa técnica junto ao Poder Judiciário.

Este parecer possui caráter informativo, portanto as recomendações e conclusões apresentadas não refletem, necessariamente, a opinião dos gestores do Sistema Único de Saúde. No processo de elaboração, buscou-se atender às Diretrizes Metodológicas propostas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de pareceres técnico-científicos (PTC). Objetiva-se com a elaboração deste PTC embasar a tomada de decisão da Defensoria do Estado de Minas Gerais bem como dos gestores em saúde, visando ao bem comum, à efetividade e à eficiência do Sistema Único de Saúde.

2. PERGUNTA

O objetivo desse Parecer Técnico Científico (PTC) é analisar as normas brasileiras e estrangeiras sobre os medicamentos genéricos e similares, e analisar evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e segurança do medicamento genérico dicloridrato de pramipexol, em comparação aos medicamentos Sifrol®, produzido pela Boehringer, e Stabil®, produzido pela Aché, com mesmo princípio ativo e concentração, no tratamento dos sintomas motores da doença de Parkinson.

Para sua elaboração, estabeleceu-se a seguinte pergunta, cuja estrutura encontra-se no Quadro 1.

Quadro 1. Pergunta estruturada para elaboração do Parecer Técnico Científico.

População	Pacientes com doença de Parkinson
Intervenções	Dicloridrato de pramipexol
Comparação	Sifrol® (Boehringer) Stabil® (Aché)
Parâmetros	Eficácia e segurança

Pergunta: O medicamento genérico dicloridrato de pramipexol é seguro e eficaz no tratamento dos sintomas motores da doença de Parkinson, em relação aos medicamentos de referência (Sifrol®) e similar (Stabil®)?

3. INTRODUÇÃO

3.1. Doença de Parkinson: aspectos clínicos e epidemiológicos

A doença de Parkinson (DP) é uma doença neurodegenerativa crônica e progressiva causada pela morte de neurônios cerebrais e consequente diminuição da produção de um neurotransmissor, a dopamina. Como essa substância está relacionada à transmissão de impulsos de movimento voluntário, a diminuição de sua concentração, especialmente num local cerebral chamado “substância negra”, acarreta alterações no controle motor dos pacientes acometidos (ABN, 2014; SUCHOWERSKY et al., 2006). A doença tem etiologia desconhecida, mas sabe-se que atuam em sua patogênese fatores genéticos e ambientais, como a exposição a pesticidas (MASSANO E BHATIA, 2012).

É típica, mas não própria da DP, a presença de tremores; acinesia ou bradicinesia, i.e., lentidão e diminuição dos movimentos voluntários; enrijecimento dos músculos, principalmente no nível das articulações e instabilidade postural (dificuldades relacionadas ao equilíbrio, com quedas frequentes) (ABN, 2014). O congelamento da marcha é definido como “inabilidade episódica (duração de segundos) de gerar passos efetivos” (GILADI E NIEUWBOER, 2008). É um sintoma comum da DP, afetando aproximadamente 40% dos pacientes em uma coorte francesa, e está relacionado à queda significativa da qualidade de vida (PEREZ-LLORET et al., 2014)

Podem estar presentes na DP sintomas não-motores, como disfunção do sono (sonolência diurna excessiva, insônia e síndrome das pernas inquietas), disfunção autonômica (disfunção sexual, hipotensão ortostática, incontinência urinária, constipação) e transtornos do humor (ansiedade e depressão) (ZESIEWICZ et al., 2010). Estima-se que fadiga ocorra em um terço dos pacientes, sendo essa significativamente associada à depressão e distúrbios do sono (STOCCHI et al., 2014). Disfonia ocorre em muitos casos, também associada à depressão (HARTELIUS E SVENSSON, 1994; SUNWOO et al, 2014).

O diagnóstico de PD é clínico e não há um teste definitivo para confirmá-lo, com exceção de teste de DNA em um número reduzido de casos. Exames de imagem são indicados em certos casos, como para o diagnóstico diferencial entre tremor essencial e DP. O *UK Parkinson's Disease Society Brain Bank* estabeleceu passos para o diagnóstico de DP (Quadro 2) (MASSANO E BHATIA, 2012).

Quadro 2. Passos para o diagnóstico de doença de Parkinson segundo o UK Parkinson's Disease Society Brain Bank

<p>1º Passo: Diagnóstico de síndrome parkinsoniana</p> <p>Bradicinesia E pelo menos um dos seguintes: Rigidez muscular Tremor de repouso (4-6 Hz) Instabilidade postural não causada por alteração visual, vestibular, cerebelar, ou disfunção proprioceptiva</p>
<p>2º Passo: Critérios de exclusão para doença de Parkinson</p> <p>História de isquemias cerebrais recorrentes ou evolução em escada das características parkinsonianas; Traumas encefálicos de repetição; História da encefalite definida; Crises oculógiras; Tratamento com neurolépticos no início dos sintomas Remissão sustentada Sintomas estritamente unilaterais por mais de três anos; Paralisia supranuclear do olhar; Sinais cerebelares; Envolvimento autonômico grave precoce; Demência precoce com distúrbios de memória, linguagem e praxias; Síndrome de Babinski; Tumor cerebral ou hidrocefalia em estudo de imagem; Exposição à Tetra-hidropteridina (MPTP); Resposta negativa à levodopa, a despeito de altas doses, na ausência de má-absorção</p>
<p>3º Passo: Critérios de suporte</p> <p>Início unilateral, acometimento assimétrico; Presença de tremor de repouso; Doença progressiva; Assimetria persistente afetando principalmente o lado de início da doença; Resposta excelente à levodopa (melhora de 70 a 100%); Resposta à levodopa por cinco anos ou mais; Discinesia induzida pela terapia com levodopa; Evolução clínica de dez anos ou mais Hiposmia Alucinação visual</p>

Tradução livre de LEES et al., 2009

Crises oculógiras: sacudidas clônicas dos globos oculares em determinada direção, seguindo-se um movimento tônico conjugado que mantém os olhos fixos na mesma posição durante um certo tempo (LIMA et al., 1972)

Hiposmia: Diminuição ou perda completa da função olfativa; Hz: hertz; Praxias: Ação, condição concernente ao movimento

O fator de risco mais importante para a DP é a idade, sendo que os sintomas aparecem comumente dos 50 aos 60 anos de idade (LEE et al., 2009). A doença afeta ambos os

sexos, entretanto é mais prevalente em homens (PATIL et al., 2014). Dorsey et al. (2007) estimaram que em 2005 de 4,1 a 4,6 milhões de indivíduos com mais de 50 anos apresentavam DP nos cinco países europeus mais populosos e nos 10 países mais populosos do mundo. Para 2030 os autores projetaram prevalência de 8,7 a 9,3 milhões de indivíduos, dos quais 340 mil serão brasileiros.

3.2. Tratamento dos sintomas motores

Segundo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Doença de Parkinson do Ministério da Saúde, publicado como anexo à Portaria SAS/MS nº 228, de 10 de maio de 2010, o tratamento dos sintomas motores da DP deve ser iniciado tão logo o paciente seja diagnosticado e deve ser orientado segundo a presença ou não de prejuízo funcional e o tratamento corrente ao qual o pacientes esteja submetido (Figura 1 e Quadro 3) (BRASIL, 2010).

O PCDT também recomenda que a escolha do medicamento leve em consideração fatores como o estágio da doença, sintomatologia apresentada, ocorrência de eventos adversos, idade do paciente, medicamentos em uso e seu custo, sendo que o medicamento pramiprexol pode ser utilizado como primeira linha de tratamento, em associação à levodopa (BRASIL, 2010).

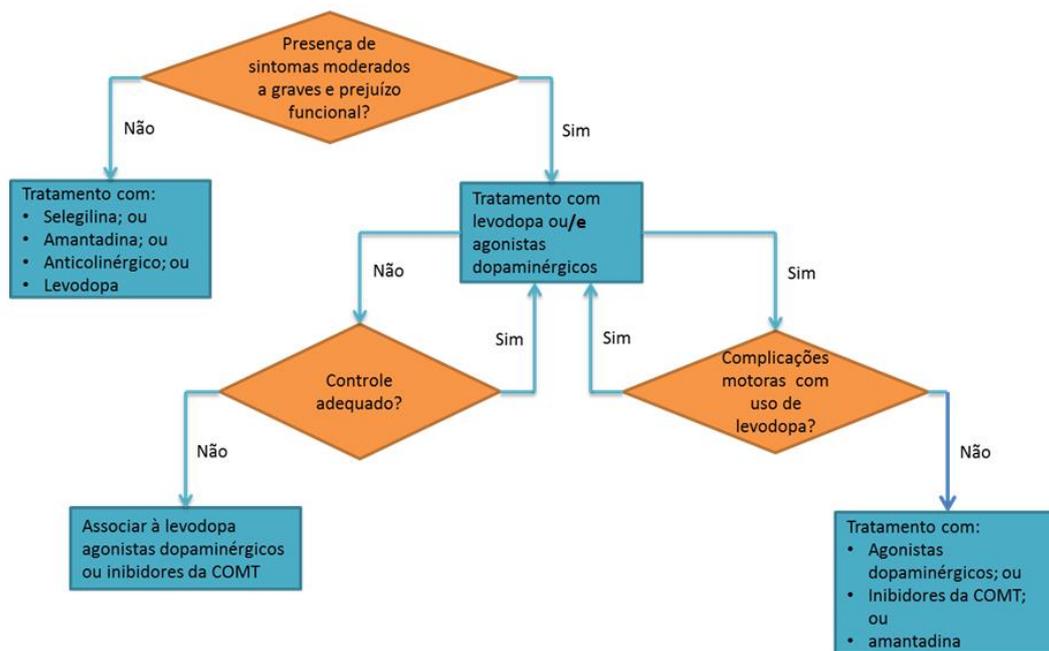


Figura 1. Fluxograma de tratamento dos sintomas motores da doença de Parkinson segundo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde (BRASIL, 2010)

Quadro 3. Medicamentos previstos no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde – Doença de Parkinson (Portaria SAS/MS nº 228, 10/05/2010)

Classe terapêutica	Medicamento
Dopa e derivados	Levodopa
Inibidor da levodopa carboxilase	Carbidopa Benserazida
Agonistas dopaminérgicos	Bromocriptina Pramipexol
Antiglutamatérgicos	Amantadina
Inibidores da monoamino oxidase B (MAO-B)	Selegilina
Inibidores da catecol-O-metiltransferase (COMT)	Tolcapona Entacapona
Anticolinérgicos	Biperideno Triexifenidil

3.2.1. Pramipexol

O pramipexol é um agonista dopaminérgico que age “substituindo” a dopamina que está em concentração diminuída na DP. Segundo o fabricante de Sifrol® o pramipexol é absorvido rápida e completamente após administração oral. A biodisponibilidade absoluta do fármaco é superior a 90% e a concentração plasmática máxima ocorre entre 1 e 3 horas. A ingestão de alimentos reduz a taxa de absorção, mas não a absorção em toda a sua extensão. O pramipexol apresenta cinética linear e variação relativamente pequena entre os níveis plasmáticos individuais. Em humanos, o pramipexol apresenta baixo índice de ligação às proteínas plasmáticas (<20%) e grande volume de distribuição (400 L) (SIFROL, 2013).

Ainda segundo o fabricante de Sifrol®, o medicamento deve ser administrado três vezes ao dia. No tratamento inicial a dose diária pode ser aumentada gradualmente a partir de 0,375 mg/dia na primeira semana, seguida de 0,750 mg na segunda e 1,500 mg na terceira. Essa dose pode então ser aumentada de 0,750 em 0,750 mg semanalmente até alcançar a dose máxima de 4,5 mg/dia, de forma que a dose diária individual varie de 0,375 mg a 4,5 mg (SIFROL, 2013).

O PCDT da doença de Parkinson define a disponibilização de pramipexol nas apresentações de 0,125 mg, 0,25 mg e 1 mg (BRASIL, 2010). Segundo a ANVISA estão

disponíveis o medicamento de referência Sifrol[®], produzido pela Boehringer; os similares Stabil[®] (Aché), Agamir[®] (Nova Química), Pramipezan[®] (Arrow) e Livipark[®] (Sandoz); e os medicamentos genérico produzidos pela Arrow, Germed, Nova Química, Legrand Pharma, EMS, Fundação Oswaldo Cruz, Sandoz, Biosintética e Aché (ANVISA, 2014).

3.4. Estimativa de custo

Para a estimativa do custo de tratamento foi apresentado o valor da unidade farmacêutica das apresentações de 0,125, 0,25 e 1 mg para os medicamentos Sifrol[®], Stabil[®] e pramipexol genérico produzido pela Arrow. Foram utilizados os Preços de Fábrica com ICMS de 0% registrados na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) em 20/08/2014 (ANVISA, 2014) (Quadro 4).

Quadro 4. Estimativa de custo de Sifrol[®], Stabil[®] e dicloridrato de pramipexol (genérico da Arrow), segundo a concentração e quantidade de comprimidos por caixa, de acordo com a Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED)

Medicamento	Concentração (mg)	Quantidade por caixa (nº de comprimidos)	Preço do comprimido (R\$)
Sifrol [®]	0,125	30	0,77
	0,25	30	1,77
	1	30	5,33
Stabil [®]	0,125	90	0,66
		30	0,75
	0,25	90	1,47
		30	1,65
	1	90	4,27
		30	4,74
Dicloridrato de pramipexol (genérico da Arrow)	0,125	30	0,50
	0,25	30	1,09
	1	30	3,30

4. BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA

Foi realizada busca por documentos e relatórios oficiais brasileiros que abordassem as normas para registro de medicamentos genéricos e similares nos sítios eletrônicos da ANVISA e documentos internacionais nos sítios da *Food and Drug Administration* (FDA), *European Medicines Agency* (EMA) e da Organização Mundial de Saúde (OMS).

A busca por estudos científicos foi conduzida nas bases Medline (via Pubmed), *Centre for Reviews and Dissemination*, *The Cochrane Library* e LILACS utilizando-se as estratégias de busca descritas na Tabela 1.

Tabela 1. Busca bibliográfica realizada em 29/08/2014.

Base eletrônica	Estratégia de busca	Estudos
LILACS	(((brand name drugs) OR generic drugs)) AND ((parkinson) OR antiparkinsonian drugs)) AND (((clinical efficacy) OR bioequivalence) OR clinical equivalence)	24
Medline (via Pubmed)	(((brand name drugs) OR generic drugs)) AND ((parkinson) OR antiparkinsonian drugs)) AND (((clinical efficacy) OR bioequivalence) OR clinical equivalence)	11
The Cochrane Library	(((brand name drugs) OR generic drugs)) AND ((parkinson) OR antiparkinsonian drugs)) AND (((clinical efficacy) OR bioequivalence) OR clinical equivalence)	11
Centre for Reviews and Dissemination	brand name drugs OR generic drugs	7

5. CRITÉRIOS DE SELEÇÃO E EXCLUSÃO DE ESTUDOS

Foram selecionados estudos, independentemente de seu delineamento epidemiológico, que avaliaram a equivalência clínica do uso de medicamentos genéricos da classe dos agonistas dopaminérgicos em comparação com os respectivos medicamentos de referência para o tratamento da doença de Parkinson.

Foram excluídos estudos que avaliaram a equivalência terapêutica de medicamentos para outras condições de saúde, estudos que comparavam dois ou mais ativos, estudos de biodisponibilidade e estudos in vitro.

Os resultados das bases de dados foram agrupados em um gerenciador de referências. Foram aplicados os critérios de elegibilidade para os títulos e resumos, restando 10 estudos para a leitura completa. Após leitura completa foi selecionado apenas um estudo de revisão de literatura (**Figura 2**).

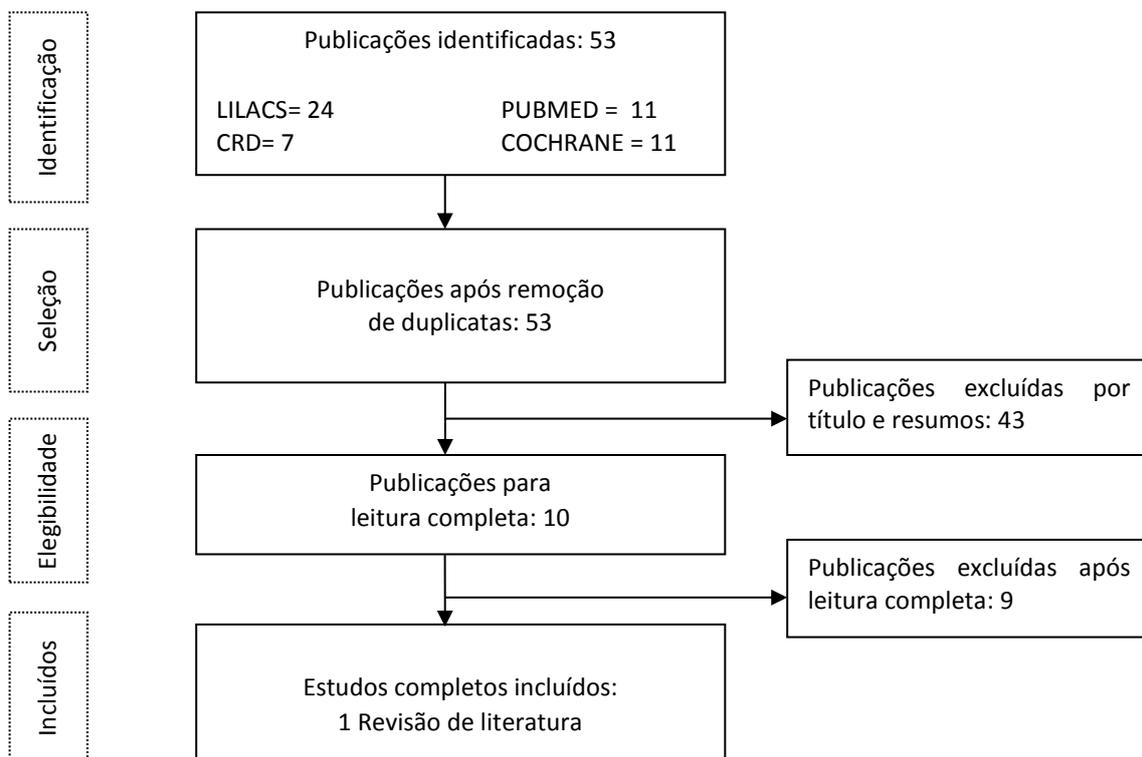


Figura 2. Fluxograma da seleção de estudos para a elaboração do PTC

6. RESULTADOS

6.1. Normatização de medicamentos referência, genérico e similar

Em fevereiro de 1999 foi sancionada a Lei nº 9.787 que estabeleceu o medicamento genérico. Segundo essa publicação medicamento genérico é um medicamento similar a um medicamento de referência, que se pretende ser com este *intercambiável*, designado pela Denominação Comum Brasileira ou, na sua ausência, pela Denominação Comum Internacional (come do princípio ativo). O medicamento de referência, por sua vez é produto inovador registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária e comercializado no País (BRASIL, 1999). Essa intercambialidade refere-se à bioequivalência, explicada adiante.

Segundo a mesma norma, o medicamento similar é aquele identificado por nome comercial ou marca que contém o mesmo ou os mesmos princípios ativos, apresenta a mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica do medicamento de referência (BRASIL, 1999). Até 2003 o registro de medicamento similar não exigia a apresentação de estudo de bioequivalência (ANVISA, 2003a; 2003b).

Em 2007 o registro de medicamentos similares passou a exigir a apresentação dos mesmo estudos e documentos exigidos para o registro de medicamentos genéricos (ANVISA, 2007). Dessa forma, tanto o medicamento genérico quanto o medicamento similar podem ser considerados “cópias” do medicamento referência. Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) até 2014 todos os medicamentos similares já terão a comprovação da biodisponibilidade relativa (ANVISA, 2014b).

6.1.1. Bioequivalência

Segundo a ANVISA, a disponibilidade biológica, ou como é mais conhecida, biodisponibilidade é a taxa e a extensão na qual uma molécula ativa é absorvida e torna-se disponível no sítio de ação da droga. Ela é medida por meio da concentração do princípio ativo da droga em sangue total, soro ou outro fluido biológico apropriado, em função do tempo (ANVISA, 2002a).

Já a bioequivalência, ou biodisponibilidade relativa se refere à comparação da biodisponibilidade de dois produtos administrados por via extravascular, tendo um deles como referência. Medicamentos bioequivalentes apresentam a mesma forma farmacêutica e quantidade do mesmo princípio ativo (equivalentes farmacêuticos) e ao serem administrados na mesma dose, nas mesmas condições experimentais, não apresentam diferenças estatisticamente significantes em relação à biodisponibilidade (ANVISA, 2002a).

A intercambialidade entre o medicamento genérico/similar e o de referência é garantida quando há equivalência farmacêutica e bioequivalência, de forma que se assume que haja a equivalência terapêutica, ou seja, mesmo efeito terapêutico (Figura 3) (FERNANDES et al.,2011).

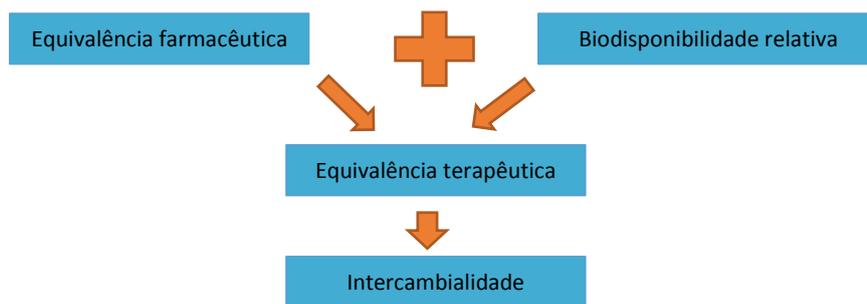


Figura 3. Esquema de relação entre os conceitos envolvidos para intercambialidade entre medicamentos genéricos/similares e de referência (Adaptado de FERNANDES et al., 2011)

6.1.2. Bioisenção

Em 2002 a ANVISA publicou o primeiro Guia para Isenção e Substituição de Estudos de Bioequivalência, conhecida como *bioisenção* (ANVISA, 2002b). Esse Guia foi aprimorado em 2003 e finalmente em 2011, no qual foi definida a bioisenção para formulações orais de liberação imediata baseada no Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB) (ANVISA, 2003c; 2011a).

Esse Sistema agrupa os fármacos com base em suas características de solubilidade, permeabilidade e dissolução a partir da forma farmacêutica (ARAÚJO et al., 2010).

Segundo seus propositores, as substâncias podem ser divididas em quatro classes como demonstrado no Quadro 5 (AMIDON et al., 1995).

Quadro 5. Classes do Sistema de Classificação Biofarmacêutica

Classe	Solubilidade	Premeabilidade
I	Alta	Alta
II	Baixa	Alta
III	Alta	Baixa
IV	Baixa	Baixa

Fonte: AMIDON et al., 1995

Segundo Amidon et al. (1995), os fármacos da Classe I são aqueles que apresentam boa absorção e para os quais o limitante para a absorção é a dissolução medicamentosa ou, no caso de dissolução rápida, o esvaziamento gástrico. Nesse caso o perfil de dissolução precisa estar bem definido e reprodutível para garantir a biodisponibilidade. Para apresentações de liberação imediata que se dissolvem muito rapidamente, a taxa de absorção será controlada pela taxa de esvaziamento gástrico, não sendo esperada correlação com a taxa de dissolução. No estado mais rápido a taxa de esvaziamento gástrico é dependente do volume e da motilidade, o que sugere que uma especificação de dissolução de 85% dissolvidos em menos de 15 min para formulações de liberação imediata possa garantir a bioequivalência.

A Instrução Normativa nº 4 de 3 de agosto de 2011 lista 12 fármacos considerados de Classe I, os quais ficam liberados de apresentar testes *in vivo* para registro como genérico ou similar (ANVISA, 2011b). Em agosto de 2014, a lista de fármacos é expandida para 20, sendo incluído o dicloridrato de pramipexol. De acordo, considera-se que esse fármaco apresenta fração de dose absorvida $\geq 85\%$ da dose administrada (demonstrada com base em dados provenientes de estudos em seres humanos), ampla faixa terapêutica e ausência de evidências documentadas de bioinequivalência ou problemas de biodisponibilidade não detectáveis nos estudos de perfis de dissolução previstos pelo SCB (ANVISA, 2014c).

6.1.3. Bioisenção na *Food and Drug Administration*, *European Medicines Agency* e Organização Mundial da Saúde

Em 2000 a *Food and Drug Administration* publicou um Guia para a Indústria sobre a Isenção de estudos de bioequivalência e biodisponibilidade *in vivo* para formulações orais de liberação imediata com base na SCB. Segundo esse Guia os fármacos da Classe I com rápida dissolução *in vitro* podem ser candidatos a bioisenção (FDA, 2000). Em 2010 foi publicado o Guia para a Indústria sobre Recomendações de Bioequivalência para Produtos Específicos, no qual é explicado que será publicado no *website* da Agência os requerimentos para estudos de bioequivalência para os casos de Submissão Simplificada de Novos Medicamentos para Registro (*Abbreviated New Drug Application*), no qual se encaixam os medicamentos genéricos (FDA, 2010a). Para pramipexol o FDA dá a opção de bioisenção (FDA, 2010b).

Em seu Guia para Investigação de Biodisponibilidade e Bioequivalência de 2001 a *European Medicines Agency* apresenta exemplos de estudos de bioequivalência considerando a SCB e define critérios pouco detalhados para a candidatura de fármacos à bioisenção. Em 2010 foi publicado o Guia para investigação de Bioequivalência revisado, sendo a Bioisenção baseada no SCB tratada no Apêndice III Ao contrário do estabelecido pela FDA, para a EMA podem ser considerados para bioisenção os fármacos da Classe I e da Classe III (com restrições) (VERBEECK et al, 2010).

Para a Organização Mundial da Saúde (OMS) podem ser candidatos à bioisenção fármacos da Classe I, e com restrições os fármacos das Classes II e III. Os medicamentos antiparkinsonianos hidrocloridrato de biperideno e levodopa + carbidopa foram avaliados para a bioisenção. O primeiro foi considerado elegível sendo classificado como Classe III/I, devido à literatura insuficiente sobre a permeabilidade. Para o segundo, a levodopa foi considerada Classe I e a carbidopa Classe III/I. Entretanto, como a carbidopa é um medicamento de baixo índice terapêutico, ou seja, a dose terapêutica se aproxima da dose tóxica, essa associação deve ser testada *in vivo* (WHO, 2006).

6.2. Estudo científico

O único estudo científico incluído foi o de Go et al. (2011), no qual os autores realizaram uma revisão narrativa de literatura. Ressalta-se que este tipo de revisão não possui uma busca estruturada, que possa ser replicável, e é passível de erro sistemático, já que os autores podem selecionar apenas os estudos considerados convenientes.

Os autores desta revisão recomendam que sejam utilizados medicamentos de referência para o tratamento da doença de Parkinson. Um argumento baseia-se no fato de que os pacientes com DP apresentam peculiaridades tais como o uso simultâneo de diversos medicamentos e motilidade gástrica reduzida. Essa afirmação, entretanto, deve ser avaliada com cuidado, uma vez que as alterações produzidas por estas características também se aplicam aos medicamentos de referência. Os autores citam dois estudos conflitantes, no qual um estudo de pequena amostra demonstrou que a levodopa/carbidopa genérica era semelhante ao medicamento referência e outro que demonstrou que cerca de 30% dos pacientes não tiveram a doença controlada com o uso de levodopa/carbidopa genérica.

Outro argumento apresentado é o de que os princípios ativos dos medicamentos genéricos não são idênticos aos de referência, podendo variar sua apresentação em sal, éster ou complexos moleculares que apresentam diferentes perfis de dissolução e absorção. Entretanto, nenhum dos estudos apresentados pelos autores avaliou o pramipexol, substância que apresenta alta permeabilidade e alta solubilidade, o que diminuiu ainda mais o risco de diferenças entre a formulação genérica e referência sendo dessa forma elegível para bioequivalência.

7. RECOMENDAÇÕES

O medicamento de referência cujo princípio ativo é o dicloridrato de pramipexol é o Sifrol®, produzido pela empresa alemã Boehringer para o tratamento da doença de Parkinson, uma doença progressiva incurável e relacionada à alta morbidade.

A patente desse medicamento expirou em 2004 e o laboratório Dr. Karl Thomae entrou com pedido de extensão contra o Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI), o qual foi indeferido pelo Superior Tribunal de Justiça (STJ) em fevereiro de 2011 (AGÊNCIA BRASIL, 2011).

Em março de 2013 o laboratório público Farmanguinhos apresentou o medicamento genérico dicloridrato de pramipexol produzido por meio de Parceria de Desenvolvimento Produtivo (PDP) firmada com a Boehringer. Numa primeira etapa, o medicamento será fabricado na Alemanha, pela Boehringer Ingelheim com a embalagem de Farmanguinhos. Até 2015, o laboratório brasileiro produzirá metade da demanda nacional. A previsão é que o pramipexol seja totalmente produzido no Complexo Tecnológico de Medicamentos do Rio de Janeiro (MONTEIRO, 2013). De acordo com a norma, as PDP são parcerias com vistas ao acesso a tecnologias prioritárias e à redução da vulnerabilidade do Sistema Único de Saúde (SUS) (BRASIL, 2012).

O registro de medicamentos genéricos e, mas recentemente, de medicamentos similares, exige a apresentação de estudos realizados *in vivo* que garantam a intercambialidade entre o medicamento em teste e o de referência, no caso o Sifrol®, ou seja, estudos nos quais os medicamentos são administrados a voluntários saudáveis para a constatação de bioequivalência (ANVISA, 2002; 2003).

A bioisenção, ou seja, a isenção de estudos de bioequivalência foi definida em 2002 pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (ANVISA, 2002). O dicloridrato de pramipexol passou a ser elegível para bioiseção em agosto de 2014, sendo que nos

Estados Unidos da América, esse fármaco já é assim considerado desde 2010 (FDA, 2011; ANVISA, 2014).

Segundo a ANVISA esse princípio ativo tem alta absorção (igual ou maior que 85%), possui ampla faixa terapêutica, ou seja, a dose terapêutica e a dose tóxica não são próximas, e não há registro de ausência de bioequivalência (ANVISA, 2014).

Corroborando essa decisão, **não foram encontradas evidências científicas** de qualidade, conforme os preceitos da medicina baseada em evidências, que apontassem para diferenças de efeito clínico entre as formulações genéricas, similares e de referência para os medicamentos cujo princípio ativo seja o dicloridrato de pramipexol. Diante do exposto, não há suporte normativo e científico que justifique a preferência por marca comercial com relação ao pramipexol.

REFERÊNCIAS

AGÊNCIA BRASIL. Laboratório não pode estender prazo de patentes de medicamentos, diz STJ. Remédios em questão são usados para doença de Parkinson e no combate à formação de trombose. **Estado de São Paulo**. São Paulo. Saúde. 08 fev 2011. Disponível em: <http://saude.estadao.com.br/noticias/geral,laboratorio-nao-pode-estender-prazo-de-patentes-de-medicamentos-diz-stj,676875>. Acessado em 03/09/2014

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Gerência-Geral de Inspeção e Controle de Medicamentos e Produtos. Manual de Boas Práticas em Biodisponibilidade e Bioequivalência. Volume 1. 1ª Edição. 2002a. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Inicio/Medicamentos/Assunto+de+Interesse/Bioequivalencia+e+Biodisponibilidade/Resolucoes+e+Manuais/Manual+de+Boas+Praticas+em+Biodisponibilidade+e+Bioequivalencia>Acessado em: 25/08/2014

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Resolução - RE nº 481, de 19 de março de 2002. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 20 mar 2002b. Seção 1, p. 115-116

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Resolução - RDC nº 133, de 29 de maio de 2003. Dispõe sobre o registro de Medicamento Similar e dá outras providências. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 02 jun 2003a. Seção 1, p. 25-26

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Resolução - RDC nº 134, de 29 de maio de 2003. Dispõe sobre a adequação dos medicamentos já registrados. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 02 jun 2003b. Seção 1, p. 26-28

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Resolução - RE nº 897, de 29 de maio de 2003. 02 jun de 2003c. Seção 1, p. 54-56

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Resolução - RDC nº 37, de 3 de agosto de 2011. Dispõe sobre o Guia para isenção e substituição de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência e dá outras providências. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 05 ago 2011a. Seção 1, p. 117-119

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Instrução Normativa - IN nº 4, de 3 de agosto de 2011. Dispõe sobre a lista de fármacos candidatos à bioisenção baseada no sistema de classificação biofarmacêutica (SCB) e dá outras providências. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 05 ago 2011b. Seção 1, p. 119

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Preços máximos de medicamentos por princípio ativo. Atualizada em 20/08/2014. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/> Acessado em: 21/08/2014a

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Medicamento similar. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Inicio/Medicamentos/Assunto+de+Interesse/Medicamentos+similares>. Acessado em: 27/08/2014b

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Instrução Normativa – IN nº 7, de 21 de agosto de 2014. Determina a publicação da "Lista de fármacos candidatos à bioisenção baseada no Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB)" e dá outras providências. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 22 ago 2014c. Seção 1, p. 50

AMIDON, G. L.; LENNERAS, H.; SHAH, V., P.; CRISON, J. R. A theoretical basis for a Biopharmaceutical Drug Classification: The correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. **Pharmaceutical Research**, v. 12, n. 3, p. 413- 420. 1995.

ARAÚJO, L. U.; ALBUQUERQUE, K., T.; KATO, K. C. et al. Medicamentos genéricos no Brasil: panorama histórico e legislação. **Revista Panamericana de Salud Publica**, v. 28, n. 6, p. 480–92. 2010.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NEUROLOGIA (ABN). O que é Doença de Parkinson? Disponível em:
http://www.cadastro.abneuro.org/site/conteudo.asp?id_secao=31&id_conteudo=34&ds_secao=Perguntas%20e%20Respostas. Acessado em: 25/08/2014

BRASIL. GABINETE DO PRESIDENTE. Lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999. Altera a Lei no 6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 11 fev 1999. Seção 1, p. 1-2

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria SAS/MS nº 228 de 10 de maio de 2010. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 11 mai 2010. Seção 1, p. 42-46

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria nº 837, de 18 de abril de 2012. Define as diretrizes e os critérios para o estabelecimento das Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP). **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 27 abr 2012. Seção 1, p. 34

DORSEY, E., R.; CONSTANTINESCU, R.; THOMPSON, J., P., ET AL. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. **Neurology** v. 68, p. 384–386. 2007.

FERNANDES, E. et al. Facetas da prescrição de medicamentos do Brasil: genérico, similar, referência e intercambialidade. **Brasília Médica**, v. 48, n. 2. 2011

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). Guidance for Industry: Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System. 2000. Disponível em: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm070246.pdf> Acessado em: 01/09/2014

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). Guidance for Industry Bioequivalence Recommendations for Specific Products. 2010a. Disponível em: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM072872.pdf> Acessado em: 01/09/2014

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). Draft Guidance on Pramipexole Dihydrochloride. 2010b. Disponível em: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm082271.pdf> Acessado em: 01/09/2014

GILADI, N.; NIEUWBOER, A. Understanding and Treating Freezing of Gait in Parkinsonism, Proposed Working Definition, and Setting the Stage. **Movement Disorders** v. 23, suppl. 2, p. S423–S425. 2008. DOI: 10.1002/mds.21927

GO, C., L.; ROSALES, R., L.; SCHMIDT, P., et al. Generic versus branded pharmacotherapy in Parkinson's disease: Does it matter? A review. **Parkinsonism and Related Disorders**, n. 17, p. 308-312. 2011.

HARTELIUS, L.; SVENSSON, P. Speech and swallowing symptoms associated with Parkinson's disease and multiple sclerosis: a survey. **Folia Phoniatrica et Logopaedica** v. 46, p. 9-17. 1994

LEES, A., J.; HARDY, J.; REVESZ, T. Parkinson's disease. **Lancet** v. 373, p. 2055–66. 2009

LIMA J., G., C.; PIMENTEL, P., C., A.; SILVA, A., B., S.; NOBREGA, J., A., M. Crises oculóginas e síndrome parkinsoniana. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria** v. 30, n. 4, p. 327-330. 1972.

MASSANO, J.; BHATIA, K. P. Clinical Approach to Parkinson's Disease: Features, Diagnosis, and Principles of Management. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine** v. 2, p. a008870. 2012. doi: 10.1101/cshperspect.a008870

MONTEIRO, D. Fundação iniciará a distribuição do pramipexol para o SUS. AGÊNCIA FIOCRUZ DE NOTÍCIAS. 18/03/2013. Disponível em: <http://www.agencia.fiocruz.br/funda%C3%A7%C3%A3o-iniciar%C3%A1-a-distribui%C3%A7%C3%A3o-do-pramipexol-para-o-sus>. Acessado em: 03/09/2014

PATIL, D., D.; PATIL, B., R.; PATIL, A., V., et al. A review on a Parkinson's disease. **Pharma Science Monitor**, v. 5, n. 2, p. 176-193. 2014.

SANTIAGO PEREZ-LLORET, S.; NEGRE-PAGES. L.; DAMIER, P. et al. Prevalence, Determinants, and Effect on Quality of Life of Freezing of Gait in Parkinson Disease. **JAMA Neurology** v. 71, n. 7, p. 884-890. 2014. doi:10.1001/jamaneurol.2014.753

SIFROL. Responsável técnico Dímitra Apostolopoulou. São Paulo: Boehringer Ingelheim do Brasil Quím. e Farm. Ltda., 2013. Bula de medicamento.

STOCCHI, F.; ABBRUZZESE, G.; CERAVOLO, R. et al. Prevalence of fatigue in Parkinson disease and its clinical correlates. **Neurology** v. 83, n. 3, p. 215-220. 2014. doi: 10.1212/WNL.0000000000000587

SUCHOWERSKY, O.; REICH, S.; PERLMUTTER, J., et al. Practice Parameter: Diagnosis and prognosis of new onset Parkinson disease (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. **Neurology** v. 66, p. 968-975. 2006. DOI 10.1212/01.wnl.0000215437.80053.d0

SUNWOO, M., K.; HONG, J., Y.; LEE, J., E., et al. Depression and Voice Handicap in Parkinson Disease. **Journal of the Neurological Sciences** 2014. doi: 10.1016/j.jns.2014.08.003

VERBEECK, R., K.; MUSUAMBA, F. T. The Revised 2010 EMA Guideline for the Investigation of Bioequivalence for Immediate Release Oral Formulations with Systemic Action. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 15, n. 3, p. 376-388. 2012

ZESIEWICZ, T. A.; SULLIVAN K. L.; ARNULF I., et al. Practice Parameter: Treatment of nonmotor symptoms of Parkinson disease: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. **Neurology** 2010;74;924-931. DOI 10.1212/WNL.0b013e3181d55f24

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). WHO Technical Report Series, No. 937. Proposal to waive in vivo bioequivalence requirements for WHO Model List of Essential Medicines immediate-release, solid oral dosage forms. 2006. Disponível em http://apps.who.int/prequal/info_general/documents/TRS937/WHO_TRS_937__annex8_eng.pdf. Acessado em: 01/09/2014.