



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

Nota Técnica N° 132 /2012

Brasília, maio de 2012.

Princípio Ativo: carbonato de lantânio octaidratado.

Nome Comercial¹: Foznol®.

Sumário

1. O que é o carbonato de lantânio?	2
2. O medicamento possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA?2	
3. O medicamento possui preço registrado na Câmara de Regulação do Mercado de	3
4. Há estudo de Revisão Sistemática para o medicamento desta Nota Técnica?	3
5. A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS tem algum posicionamento a respeito do medicamento desta Nota Técnica?	4
6. Quais foram os alertas sanitários emitidos para o carbonato de lantânio?	7
7. Quais os países, com sistemas públicos de saúde semelhantes ao do Brasil, já analisaram e não asseguraram a dispensação pública do medicamento?	7
8. Quais são os efeitos colaterais e os riscos associados ao medicamento?	8
9. O que o SUS oferece para as doenças tratadas pelo medicamento?	9

¹ Saliente-se que:

- Receituário com nome de Medicamento de Referência: pode-se dispensar o Medicamento de Referência ou o Medicamento Genérico.

- Receituário com nome de Medicamento Similar: pode-se dispensar apenas o Medicamento Similar.

- Receituário com nome do fármaco (DCB ou DCI): pode-se dispensar qualquer medicamento das três categorias: Referência, Similar e Genérico.

Nesse sentido, a fim de minimizar o custo das ações judiciais envolvendo medicamentos intercambiáveis, é de salutar importância a observância de possível alteração de prescrição médica.

Fontes: Portaria n° 3.916 de 30 de outubro de 1998; RDC N° 84 de 19 de março de 2002; Resolução RDC N° 134/2003 e Resolução RDC N° 133/2003; Resolução RDC N° 51, DE 15 DE AGOSTO DE 2007. Lei 9.787, de 10 de fevereiro de 1999.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

A presente Nota Técnica foi elaborada por médicos e farmacêuticos que fazem parte do corpo técnico e consultivo do Ministério da Saúde e possui caráter informativo, não se constituindo em Protocolo Clínico ou Diretriz Terapêutica. A Nota apresenta a política pública oferecida pelo Sistema Único de Saúde - SUS e tem por objetivos subsidiar a defesa da União em juízo e tornar mais acessível, aos operadores jurídicos em geral, informações de cunho técnico e científico, disponibilizadas em documentos oficiais produzidos pelos órgãos competentes do SUS e/ou outras agências internacionais, sem substituí-los.

1. O que é o carbonato de lantânio?

O carbonato de lantânio octaidratado é a substância ativa do medicamento com o nome comercial acima exposto. O carbonato de lantânio octaidratado reduz a absorção dos fosfatos presentes nos alimentos. Os rins, quando não funcionam adequadamente, não conseguem controlar o nível de fosfatos no sangue; assim, sua quantidade aumenta, causando um quadro clínico chamado hiperfosfatemia. O fosfato ligado carbonato de lantânio octaidratado não consegue ser absorvido através da parede intestinal e entrar na corrente sanguínea.

Sua forma de apresentação é em comprimido mastigável de 500mg e 750mg.

2. O medicamento possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA? Para qual finalidade?

Sim, possui registro. Os usos aprovados pela ANVISA são:

1. Utilizado para reduzir o nível de fosfatos no sangue, em doentes, com insuficiência renal crônica em diálise.

CASO o medicamento seja usado fora de tais indicações, configurar-se-á uso fora da bula, não aprovado pela ANVISA, isto é, uso terapêutico do medicamento que a ANVISA não reconhece como seguro e eficaz. Nesse sentido, o uso e as consequências clínicas de



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

utilização desse medicamento para tratamento não aprovado e não registrado na ANVISA é de responsabilidade do médico.

3. O medicamento possui preço registrado na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED?

A Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED, regulamentada pelo Decreto nº 4.766 de 26 de Junho de 2003, tem por finalidade a adoção, implementação e coordenação de atividades relativas à regulação econômica do mercado de medicamentos, voltados a promover a assistência farmacêutica à população, por meio de mecanismos que estimulem a oferta de medicamentos e a competitividade do setor.

Consoante o site da ANVISA², o medicamento **possui** preço registrado na CMED^{3,4}.

4. Há estudo de Revisão Sistemática para o medicamento desta Nota Técnica?

Em todo o mundo, as taxas de incidência de insuficiência renal crônica aumentaram claramente na última década, especialmente em pessoas de idade mais avançada. A hiperfosfatemia é o maior fator de risco independente para mortalidade em pacientes renais. A fim de reduzir as concentrações de fosfato no soro para valores recomendados, quelantes de fosfato são usados. Além das terapias tradicionais com cálcio e sais de alumínio, sevelamer e lantânio representam os desenvolvimentos recentes no mercado.

Um estudo comparou a eficácia e a segurança de diferentes quelantes de fosfato em pacientes com insuficiência renal crônica. Resultados demonstram que todos os quelantes de fosfato controlaram efetivamente as concentrações de fosfato sérico, cálcio e do hormônio da paratireóide. O número de episódios de hipercalcemia foi maior quando se utilizou

² ANVISA. Disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/home>.

³ANVISA. Disponível em:

http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/anvisa/home/ut/p/c5/04_SB8K8xLLM9MSSzPy8xBz9CP0os3hnd0cPE3MfAwMDMydnA093Uz8z00B_AwN_Q6B8pFm8AQ7gaEBA dzjPjwqjC DyeMz388jPTdUvyl0wyDJxVAQA7-yfGA!!/?1dmy&urile=wcm%3apath%3a/anvisa+portal/anvisa/pos+-+comercializacao+-+pos+-+uso/regulacao+de+marcado/assunto+de+interesse/mercado+de+medicamentos/listas+de+precos+de+medicamentos+03.. Acesso em 14/05/2012.

⁴ ANVISA. Disponível em: <

http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/61b903004745787285b7d53fbc4c6735/Lista_conformidade_020512.pdf?MOD=AJPERES>. Acesso em: 14/05/2012.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

ligantes contendo quelantes de cálcio em comparação a sevelamer e lantânio. Quanto à taxa de mortalidade, calcificação cardiovascular e metabolismo ósseo não há conclusões definitivas, no entanto, o sevelamer parecia ser mais eficaz do que o cálcio em certos subgrupos de pacientes, tais como pacientes idosos e pacientes com doenças preexistentes calcificação arterial. Do ponto de vista clínico, o sevelamer demonstrou superioridade sobre quelantes de cálcio, pelo menos, para indicações especiais.⁵

Revisão sistemática avaliou os efeitos de vários quelantes de fosfato (**sevelamer*** e carbonato de lantânio) em adultos com doença renal crônica, e concluiu que estes medicamentos tem mostrado redução dos níveis de fósforo em comparação com o placebo. No entanto, não obtiveram resultados bioquímicos consistentemente superiores em comparação com quelantes cálcicos. Em comparação com os sais de cálcio, **sevelamer*** e carbonato de lantânio foram associados a taxas significativamente mais baixas de hipercalcemia, o que pode resultar em calcificação vascular reduzida.

Poucos estudos têm analisado o uso de carbonato de lantânio, isoladamente ou em conjunto com sais de cálcio.⁶

Carbonato de sevelamer é uma opção de tratamento para hiperfosfatemia em pacientes com insuficiência renal crônica que estão em diálise. Os dados clínicos indicam que o carbonato de sevelamer reduz efetivamente os níveis séricos de fósforo, tendo efeito mínimo sobre níveis séricos de cálcio ou níveis de cloro no soro. O papel de carbonato de sevelamer no tratamento de hiperfosfatemia em relação a outros quelantes de fosfato, incluindo sais de cálcio e lantânio, ainda não foi estabelecido.⁷

5. A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS tem algum posicionamento a respeito do medicamento desta Nota Técnica?

⁵ Brunner-Ziegler S, Fröschl B, Hiebinger C, Zsifkovits J. Effectiveness and cost-efficacy of phosphate binders in hemodialysis. *Ann Nutr Metab*. 2011 Oct;58(4):315-9. Epub 2011 Oct 7.

⁶ Navaneethan SD, Palmer SC, Vecchio M, Craig JC, Elder GJ, Strippoli GF. Phosphate binders for preventing and treating bone disease in chronic kidney disease patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Feb 16;(2):CD006023.

⁷ Barna MM, Kapoian T, O'Mara NB. Sevelamer carbonate. *Ann Pharmacother*. 2010 Jan;44(1):127-34. Epub 2009 Dec 2.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC-SUS⁸ é um órgão criado pela Lei nº 12.401 de 28 de abril de 2011, que alterou a Lei 8.080 de 19 de setembro de 1990, e regulamentado pelo Decreto Presidencial nº 7.646 de 21 de Dezembro de 2011, tendo por finalidade assessorar o Ministério da Saúde no processo de incorporação, exclusão ou alteração pelo SUS de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou a alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica, **o que antes era feito pela extinta Comissão de Incorporação de Tecnologia do Ministério da Saúde, antiga e inexistente CITEC/MS.**

Nesse sentido, quando submetido à CONITEC-SUS um processo de análise de incorporação de tecnologia, esse órgão dispõe de 180 dias para analisá-lo, contados da data do protocolo do pedido, podendo prorrogar por mais 90 dias a análise, caso as circunstâncias do caso exigirem⁹.

Até o presente momento não há manifestação expressa da CONITEC a respeito do medicamento desta Nota Técnica, no entanto, a **CITEC** realizou estudo sobre a utilização de **carbonato de lantânio** e posiciona-se da seguinte forma:

⁸ Lei 12.401 de 28 de abril de 2011:

Art. 19-Q. A incorporação, a exclusão ou a alteração pelo SUS de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou a alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica, são atribuições do Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. § 1º A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS, cuja composição e regimento são definidos em regulamento, contará com a participação de 1 (um) representante indicado pelo Conselho Nacional de Saúde e de 1 (um) representante, especialista na área, indicado pelo Conselho Federal de Medicina. § 2º O relatório da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS levará em consideração, necessariamente: I - as evidências científicas sobre a eficácia, a acurácia, a efetividade e a segurança do medicamento, produto ou procedimento objeto do processo, acatadas pelo órgão competente para o registro ou a autorização de uso; II - a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas, inclusive no que se refere aos atendimentos domiciliar, ambulatorial ou hospitalar, quando cabível.”

⁹ Lei 12.401 de 28 de abril de 2011:

Art. 19-R. A incorporação, a exclusão e a alteração a que se refere o art. 19-Q serão efetuadas mediante a instauração de processo administrativo, a ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

"Caracterização da tecnologia: o carbonato de lantânio é um quelante de fosfato indicado para o controle da hiperfosfatemia em pacientes com insuficiência renal crônica em hemodiálise ou diálise peritoneal ambulatorial contínua (CAPD). É considerado um tratamento de segunda linha ou escolha, para pacientes que apresentam doença renal crônica terminal (DRT) e desenvolvem hiperfosfatemia ou os que têm intolerância aos produtos à base de sais de cálcio, considerados de primeira linha para hiperfosfatemia.

O lantânio é apresentado como uma alternativa ao uso do sevelâmer, já fornecido pelo SUS, com a mesma fundamentação de evitar a hipercalcemia que pode estar associada a calcificações ectópicas, particularmente arteriais, em consequência do uso dos quelantes a base de cálcio. Vários ensaios clínicos demonstram eficácia na redução dos níveis de fósforo com o uso do lantânio, com menor incidência de hipercalcemia do que quando utilizados quelantes a base de cálcio, à semelhança do que ocorre com o uso do sevelâmer.

Não foram encontrados estudos em conformidade com os critérios de seleção que observassem diferenças de mortalidade relacionada às três possibilidades terapêuticas.

Foi observada eficácia semelhante (semelhantes reduções dos níveis de fósforo) entre quelantes a base de cálcio e quelantes livres de cálcio (sevelâmer e lantânio) e perfil de segurança também semelhante (o potencial benefício na prevenção de eventos cardiovasculares por prevenção de calcificação das coronárias não foi demonstrado).

O Departamento de Assistência Farmacêutica/DAF/SCTIE apresentou o impacto orçamentário do cloridrato de sevelâmer 800mg e do lantânio com indicação específica para o tratamento de hiperfosfatemia na IRC.

Medicamento	Custo/população/ano
Sevelâmer 800mg	44.535.484,80
Lantânio	164.248.560,00

A análise que subsidiou a não recomendação desta tecnologia considerou que:

- ✓ O sevelâmer já é fornecido pelo SUS para o tratamento da hiperfosfatemia na IRC.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

- ✓ Os estudos avaliados não identificaram superioridade de eficácia do lantânio.
- ✓ O preço do lantânio é superior ao do sevelâmer.”¹⁰

6. Quais foram os alertas sanitários emitidos para o carbonato de lantânio?

FDA (Food and Drug Administration) alerta sobre efeitos adversos gastrointestinais:

Houve relatos de casos graves de obstrução gastrointestinal, íleo paralítico, e impactação fecal relatada em associação com o lantânio, o que exige uma cirurgia ou internação.¹¹

Um maior risco de obstrução intestinal ou prisão de ventre grave pode ocorrer se o paciente já tiver apresentado:

- história de cirurgia intestinal ou câncer de cólon;
- história de obstrução do intestino, diminuição da movimentação do seu intestino, prisão de ventre ou diabetes.¹²

7. Quais os países, com sistemas públicos de saúde semelhantes ao do Brasil, já analisaram e não asseguraram a dispensação pública do medicamento?

Para a análise dessa questão, foram considerados os Países que têm sistemas públicos de saúde semelhantes ao do Brasil, ou seja, universais, e que NÃO RECOMENDARAM a incorporação do carbonato de lantânio em seus sistemas públicos de saúde. Foram eles: Canadá e Austrália.

A CEDAC (Canadian Expert Drug Advisory Committee), informa que em seus estudos, o lantânio não mostrou melhorar a qualidade de vida, ou reduzir as taxas de fratura óssea ou complicações cardiovasculares. Lantânio pode ser tão eficaz como quelantes à base de cálcio para reduzir as concentrações de fosfato sérico em pacientes com estágio final da doença renal, embora a maioria ensaios clínicos foram abertos e tiveram altas taxas de retirada do paciente, o que limita a interpretação dos resultados. O lantânio provoca menos

¹⁰ Memorando nº11/2012/CITEC/SCITE/MS. 2010.

¹¹ FDA. Food and Drug Administration. Disponível em: < <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm254564.htm> >. Acesso em 14/03/2012.

¹² FDA. Medication Guide, Fosrenol. Disponível em: < <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM271798.pdf> > Acesso em 14/03/2012



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

episódios de hipercalcemia documentado do que quelantes a base de cálcio. No entanto, os ensaios clínicos não demonstraram o impacto clínico da redução desses episódios em resultados clinicamente importantes, tais como mortalidade ou eventos vasculares em comparação com o quelante a base de cálcio. Além disso, não há evidências suficientes que lantânio oferece uma vantagem terapêutica sobre sevelamer.¹³

A PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) rejeita a apresentação devido a uma alta e incerta relação custo-eficácia e principalmente falta de resultado de dados para ligar conclusivamente os efeitos do tratamento de pacientes detectados com subsequentes resultados relevantes, tais como a redução da mortalidade.¹⁴

8. Quais são os efeitos colaterais e os riscos associados ao medicamento?

A ocorrência de reações no estômago é mais provável se tomar Foznol® (carbonato de lantânio octaidratado) antes da refeição.

Reações secundárias freqüentes (que ocorrem em mais de 1 (um) paciente a cada 100 (cem)): náuseas, vômitos, diarreia, dores de estômago, constipação, azia, flatulência. A hipocalcemia (baixo nível de cálcio no sangue) também é uma reação secundária freqüente; seus sintomas podem incluir formigamentos nas mãos e pés, câimbras musculares e cólicas abdominais, ou espasmos dos músculos da face e dos pés.

Reações secundárias pouco freqüentes (que ocorrem em menos de 1 (um) paciente a cada 100 (cem)): fadiga; sensação de desconforto; dores no peito, fraqueza; mãos e pés inchados; dores no corpo; tonturas; dores de cabeça; vertigens, arroto; inflamação do estômago e intestinos (gastroenterite); indigestão; síndrome do intestino irritável; boca seca; distúrbios dentários; inflamação da garganta ou boca; fezes amolecidas; aumento de algumas enzimas hepáticas, hormônio da paratireóide, alumínio, cálcio e glicose no sangue; aumento ou redução do nível de fosfatos no sangue; sede; perda de peso; dores articulares; dores musculares; fraqueza e afinamento dos ossos (osteoporose); falta e aumento do apetite;

¹³ CADTH. Canadian Agency for Drugs and Technologies. Disponível em: < http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Fosrenol_February-29-2008.pdf >. Acesso em 14/03/2012.

¹⁴ PBAC. Australian Government Department of Health and Ageing. Disponível em: < <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbac-psd-lanthanum-carbonate-mar07> > Acesso em 14/03/2012.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

inflamação da laringe; perda de cabelo; coceira; erupção cutânea; aumento da sudorese; alterações do paladar e aumento da contagem de glóbulos brancos.¹⁵

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer reações adversas imprevisíveis ou desconhecidas.

9. O que o SUS oferece para as doenças tratadas pelo medicamento?

Esse medicamento não está incluído na lista de Assistência Farmacêutica do SUS.

Alternativamente, o SUS disponibiliza o medicamento **carbonato de cálcio** por meio do Componente Básico da Assistência Farmacêutica, que é a primeira linha de cuidado medicamentoso do sistema. Esse Componente é regulamentado pela Portaria GM/MS nº 1.555, de 30 de julho de 2013. Segundo tal norma, editada em consenso com todos os Estados e Municípios, cabe à União, aos Estados e aos Municípios o financiamento conjunto dos medicamentos fornecidos pelo referido componente, sendo que os Estados, o Distrito Federal e os Municípios são responsáveis pela seleção, programação, aquisição, armazenamento, controle de estoque e prazos de validade, distribuição e dispensação dos medicamentos e insumos desse Componente, constantes dos Anexos I e IV da RENAME vigente, conforme pactuação nas respectivas CIB.

Para a **Hiperfosfatemia na Insuficiência Renal Crônica (CID10 E83.3, N18.0)**, o SUS oferece tratamento medicamentoso por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, o qual busca prover a integralidade de tratamento no âmbito do sistema. Esse Componente é regulamentado pela Portaria GM/MS nº 2.981, de 26 de novembro de 2009.

O Protocolo Clínico dessa doença está regulamentado por meio da Portaria SAS/MS nº 225, de 10 de maio de 2010, onde se observa as diretrizes terapêuticas de tratamentos da enfermidade Hiperfosfatemia na Insuficiência Renal Crônica.¹⁶

¹⁵ Bula Foznol® - Shire

¹⁶ Disponível em: < http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pcdt_hiperfosfatemia_irc_livro_2010.pdf >. Acesso em 30/05/2012.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

Segundo tais normas, editadas em consenso por todos os entes políticos da federação, cabe às Secretarias Estaduais de Saúde - SES programar o quantitativo de todos os medicamentos que fazem parte desse Componente e:

À União cabe **financiar, adquirir e distribuir aos Estados** os medicamentos do Grupo 1A. Por sua vez, aos Estados cabe dispensar os medicamentos do Grupo 1A à população.

À União cabe **financiar** os medicamentos do Grupo 1B, cabendo às SES adquirir e dispensar à população os medicamentos do Grupo 1B.

Aos Estados cabe **financiar, adquirir e dispensar** à população os medicamentos do Grupo 2.

Aos Municípios cabe financiar, conjuntamente com a União e Estados, adquirir e dispensar à população os medicamentos do Grupo 3, os quais estão inseridos no Componente Básico da Assistência Farmacêutica.

Os medicamentos disponibilizados para Hiperfosfatemia são: **sevelamer** que pertence ao grupo 1A (financiamento é de responsabilidade do Ministério da Saúde por aquisição centralizada) e **hidróxido de alumínio** que pertence ao grupo 2 cujo financiamento é de responsabilidade das Secretarias de Estado da Saúde.