



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

Nota Técnica N° 62 /2012

Brasília, maio de 2012.

Princípio Ativo: **oxcarbazepina**.

Nomes Comerciais¹: **Alzepinol®, Oleptal®, Oxcarb®, Trileptal®, Zyoxipina®**.

Medicamento de Referência: Trileptal®.

Medicamentos Similares: Alzepinol®, Oleptal®, Oxcarb®, Zyoxipina®.

Medicamentos Genéricos: oxcarbazepina (Medley Indústria Farmacêutica Ltda; Ranbaxy Farmacêutica Ltda; Zydus Healthcare Brasil Ltda).

Sumário

1. O que é a oxcarbazepina?.....	2
2. O medicamento possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA? Para qual finalidade?	2
3. O medicamento possui preço registrado na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED?	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 a oxcarbazepina?	6
7. Quais são os efeitos colaterais e os riscos associados ao medicamento? 6	
8. O que o SUS oferece para as doenças tratadas pelo medicamento?	6

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 a oxcarbazepina?

A oxcarbazepina é a substância ativa dos medicamentos com os nomes comerciais acima expostos.

A atividade farmacológica de oxcarbazepina é primariamente manifestada através do metabólito MHD (mono-hidroxi derivado) da oxcarbazepina. Acredita-se que o mecanismo de ação da oxcarbazepina e MHD seja baseado principalmente no bloqueio de canais de sódio voltagem-dependentes, resultando então na estabilização de membranas neurais hiperexcitadas, inibição da descarga neuronal repetitiva e diminuição da propagação de impulsos sinápticos. Adicionalmente, aumento na condutância de potássio e modulação de canais de cálcio voltagem-dependentes ativados podem também contribuir para os efeitos anticonvulsivantes. Não foram encontradas interações significantes com neurotransmissores cerebrais ou sítios receptores moduladores.²

Sua forma de apresentação é em comprimido de 300mg e 600mg, e suspensão oral de 60mg/mL.

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

Sim, possui registro. Os usos aprovados pela ANVISA são para o tratamento de:

1. Crises parciais (as quais envolvem os subtipos simples, complexos e crises parciais evoluindo para crises com generalização secundária)
2. Crises tônico-clônicas generalizadas, em adultos e crianças com mais de um mês de idade.
3. É indicado como uma droga antiepiléptica de primeira linha para uso como monoterapia ou terapia adjuvante. Pode substituir outras drogas antiepiléticas quando o tratamento usado não for suficiente para o controle da crise.

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

² ANVISA. Bulário Eletrônico. Disponível em:< [http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM\[26176-1-0\].PDF](http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM[26176-1-0].PDF)>. Acesso em 14/06/2012.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

consequências clínicas de 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 informações na página eletrônica da ANVISA ³, o medicamento **possui** preço registrado na CMED^{4, 5}.

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

Estudos realizados pela ANVISA relatam que Segundo um Consenso de Especialistas Brasileiros de 2003, a **carbamazepina*** e a oxcarbazepina foram consideradas drogas de primeira linha para todos os tipos de crises em pacientes com epilepsia focal sintomática. Segundo o Guia Britânico de 2004 para tratamento de epilepsia, as novas drogas antiepilépticas, dentre elas **gabapentina***, **lamotrigina*** e oxcarbazepina, são recomendadas para tratamento da epilepsia em pessoas que não se beneficiaram do tratamento com as drogas antigas, como carbamazepina ou valproato de sódio, ou nos seguintes casos: interação medicamentosa (como contraceptivos orais), intolerância às drogas e no caso de mulheres em idade fértil. Em pacientes que não responderam ao tratamento medicamentoso, a intervenção cirúrgica pode ser indicada. Embora a maioria das pessoas tenha epilepsia auto-limitada e/ou bom controle com drogas antiepilépticas, 20-30% delas continuam a ter crises, grande parte com epilepsia focal. ⁶

Estudo clínico randomizado comparou **carbamazepina* versus gabapentina*** ou **lamotrigina*** ou oxcarbazepina ou **topiramato***. Segundo esse estudo, a **carbamazepina*** e oxcarbazepina possuem eficácia intermediária em relação à **lamotrigina*** (que apresentou os melhores resultados) e às demais opções estudadas. O uso de carbamazepina foi mais associado à falha ao tratamento devido à ocorrência de eventos adversos, enquanto a oxcarbazepina apresentou melhor perfil de tolerabilidade. Entretanto, o uso de oxcarbazepina foi associado a um menor controle das crises epiléticas em relação ao uso da carbamazepina. Dados desse estudo

³ ANVISA. Disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/home>.

⁴ ANVISA. Disponível

em: http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/anvisa/home/!ut/p/c/04_SB8K8xLLM9MSSzPy8xBz9CP0os3hnd0cPE3MfAwMDMydnA093Uz8z00B_AwN_Q6B8pFm8AQ7gaEBAdzilPiwgiCDveMz388IPTdUvyl0wyDlxVAQA7-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.

⁵ ANVISA. Disponível em: <

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

Acesso em: 14/05/2012.

*Medicamento disponível no SUS.

⁶ ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Epilepsia. Saúde e Economia. ANO III – EDIÇÃO Nº 5 ABRIL, 2011.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

sugerem similaridade entre as duas drogas, sem diferenças consistentes entre elas. Em relação aos desfechos secundários, também **não houve diferenças significativas entre a oxcarbazepina e carbamazepina**².

Uma revisão sistemática da Cochrane foi realizada com o objetivo de comparar a eficácia e a tolerabilidade da **carbamazepina*** em relação à oxcarbazepina, em monoterapia, para tratamento de crises epilépticas parciais. À época dessa revisão acreditava-se que a oxcarbazepina causava menos efeitos adversos e menos reações alérgicas que a carbamazepina. Foram selecionados estudos que comparavam a os fármacos em questão, em monoterapia. Segundo a revisão, a **carbamazepina* e oxcarbazepina têm eficácia e tolerabilidade similares em pacientes com crises epilépticas parciais e as evidências disponíveis não sugerem a superioridade de uma comparada à outra.**²

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da doença **Epilepsia**, regulamentado por meio da **Portaria nº 1.319, de 25 de novembro de 2013**, cabe transcrever⁷:

“Numa revisão sistemática incluindo apenas dois ECR que compararam a oxcarbazepina com a fenitoína, foram estudados 480 pacientes com crises parciais ou convulsões TCG. Os resultados foram controversos: quando utilizados os desfechos “tempo para suspensão do tratamento e tempo para incidência de uma primeira crise”, houve vantagem para a oxcarbazepina. Porém, com o desfecho “remissão de crises, de 6 a 12 meses”, não houve diferença entre os medicamentos. Em atualização recente, concluiu-se que não é possível avaliar se a oxcarbazepina é mais eficaz em termos de controles de crises, dada a heterogeneidade dos dados e problemas metodológicos dos estudos originais. É evidente a carência de estudos que comparem as oxcarbazepina e carbamazepina, este último fármaco normalmente considerado de primeira linha para crises parciais. A igualdade de eficácia foi demonstrada no tratamento de epilepsias focais refratárias em revisão sistemática conduzida por Castillo e colaboradores, que avaliou dois ECR, incluindo 961 pacientes, e encontrou uma razão de chances (RC) para redução de 50% ou mais na frequência de crises de 2,96 (IC95% 2,20-4,00). Por não haver superioridade em termos de eficácia, a oxcarbazepina não está indicada neste Protocolo.”

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

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

⁷ Disponível em: < http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pcdt_epilepsia_2013.pdf >. Acesso em 29/11/2013

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



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

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 **oxcarbazepina** e posiciona-se da seguinte forma:

“Tecnologia: Oxcarbazepina: Trileptal® (Novartis Biociência S.A.)

Indicação: Tratamento em monoterapia ou terapia adjuvante de crises focais com ou sem generalização secundária, em pacientes acima de 2ano de idade.

Caracterização da tecnologia: Oxcarbazepina Trileptal® é um dos novos medicamentos anticonvulsivantes aprovado para tratamento em monoterapia ou como terapia adjuvante de crises parciais, tanto em adultos quanto em crianças. É um derivado natural da carbamazepina, com uma cetona no lugar da dupla ligação carbono-carbono, no anel dibenzapina. Esta diferença auxilia na redução do impacto no fígado exercido na metabolização do fármaco, prevenindo formas graves de anemia e agranulocitose associados à carbamazepina. É um consenso que este fármaco apresenta o mesmo mecanismo de ação da carbamazepina (inibição dos canais de sódio e dos canais de cálcio), sendo usado nas mesmas condições clínicas.

A posição adotada pelo colegiado baseou-se nos seguintes aspectos:

- a. O medicamento é apresentado sob a forma de comprimidos 300 e 600mg e suspensão de 600 a 1200mg/dia, podendo chegar a um máximo de até 3g/dia. Sendo assim, foi considerada a posologia de 900mg/dia e apresentação de 300mg para o cálculo de impacto financeiro. Considerando o preço máximo de venda ao governo por comprimido (R\$

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

- 0,87), o valor estimado para o tratamento de um paciente/ano é de R\$ 939,60.
- b. Para o cálculo do impacto financeiro conforme prevalência foi considerada a população acometida, SUS dependente, refratária ao tratamento de 1ª linha, ou seja, 600,000 pacientes. Multiplicando-se pelo custo de um paciente/ano, foi estimado o valor de R\$ 563.760.000,00/ano, considerando o preço máximo de venda ao governo.
 - c. **Não houve superioridade em eficácia da oxcarbazepina frente a outros fármacos utilizados no tratamento da epilepsia (fenitoína, valproato, carbamazepina, lamotrigina). (grifo meu)**
 - d. Não foi encontrado qualquer estudo de custo efetividade.
 - e. A carbamazepina faz parte do elenco de medicamentos excepcionais*¹⁰ utilizados na epilepsia refratária. Embora aparente equivalência terapêutica com este medicamento, a oxcarbazepina possui perfil de tolerabilidade mais adequado, porém com o custo dobrado. O impacto da incorporação da oxcarbazepina pode substituir o gasto já efetuado com a carbamazepina, podendo assim representar um acréscimo orçamentário para este agravo de 50%.
 - f. A análise que subsidiou a não recomendação desta tecnologia propõe um estudo comparativo da eficácia, segurança e custo-efetividade, de âmbito nacional, da oxcarbazepina com a carbamazepina, a fim de esclarecer as possíveis diferenças existentes entre elas."

6. Quais foram os alertas sanitários emitidos para a oxcarbazepina?

Alertas Internacionais de Farmacovigilância 2005 Abril a Junho

TRILEPTAL® OXCARBAZEPINA

Problema: Graves reações dermatológicas (síndrome de Stevens-Johnson e necrose tóxica epidermal) associadas ao uso de Trileptal®.¹¹

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

As reações adversas comumente relatadas são: Sonolência, dores de cabeça, tontura, diplopia, náusea, vômito, fadiga, astenia, rash, alopecia, acne, diarreia, constipação, dor abdominal, vertigem, ataxia, tremor, nistagmo, concentração prejudicada, amnésia, confusão, depressão, apatia, agitação (por ex. nervosismo), instabilidade emocional e hiponatremia.¹²

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

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

*¹⁰ Cumpre informar que atualmente este medicamento faz parte do Componente Básico da Assistência Farmacêutica, conforme Portaria GM/MS nº4.217/2010.

¹¹ ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Alertas Internacionais de Farmacovigilância 2005 Abril a Junho.

¹² ANVISA. Bulário Eletrônico. Disponível em: < http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BMI_26176-1-01.PDF >. Acesso em 14/06/2012.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

Alternativamente, o SUS oferece os medicamentos anticonvulsivantes: **valproato de sódio ou ácido valproico, carbamazepina, clonazepam, diazepam, fenitoina, fenobarbital**, 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 doença **epilepsia (CID10: G40.0, G40.1, G40.2, G40.3, G40.4, G40.5, G40.6, G40.7, G40.8)**, 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 nº 1554 de 30 de julho de 2013¹³.

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o tratamento da **Epilepsia** está regulamentado por meio da **Portaria nº 1.319, de 25 de novembro de 2013**, onde se observa as diretrizes terapêuticas de tratamento da enfermidade.¹⁴

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 são: **clobazam, etossuximida, gabapentina, primidona, topiramato, lamotrigina e vigabatrina** que pertencem ao grupo 2, cujo financiamento é de responsabilidade das Secretarias de Estado da Saúde.

¹³ Disponível em: < http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pt_gm_ms_1554_2013.pdf >. Acesso em 01/08/2013.

¹⁴ Disponível em: < http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pcdt_epilepsia_2013.pdf >. Acesso em 29/11/2013