



**Data: 19/11/2012**

**Nota técnica 18/2012**

**Solicitante**

**Des. Vanessa Verdolim Hudson Andrade  
1ª Câmara Cível - TJMG**

<b>Medicamento</b>	<b>x</b>
<b>Material</b>	
<b>Procedimento</b>	
<b>Cobertura</b>	

**Tema: Informações técnicas sobre a substituição do Depakene® pelo Ácido Valpróico genérico em crises convulsivas.**

## Sumário

1. CONTEXTO:.....	3
2. RESUMO EXECUTIVO: .....	3
2.1. Recomendação.....	5
3. ANÁLISE CLÍNICA DA SOLICITAÇÃO.....	5
3.1. Pergunta estruturada.....	5
4. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA A SER AVALIADA.....	6
4.1. Nome comercial: Depakene® .....	6
5. BUSCA DA EVIDÊNCIA PARA A NOTA TÉCNICA .....	7
6. RESULTADOS .....	7
7. RECOMENDAÇÃO.....	10
8. REFERÊNCIAS .....	11

## **1. CONTEXTO:**

Requerente: Des. Vanessa Verdolim Hudson Andrade - 1ª Câmara Cível - TJMG

Destinatário: NATS Hospital das Clínicas

“Gostaria de solicitar informações quanto às seguintes doenças e medicamentos, se possível com menção a tratamentos alternativos eficazes, prestados ou não pelo SUS.

- \*Doença:\* CID "G 40.9" / CID "G 80"

\*- Medicamentos:\* DEPAKENE (250mg)

\*- Descrição das condições clínicas do paciente no único laudo médico apresentado:\* "declaro que a paciente necessita de uso regular do DEPAKENE, pois com o genérico ou similar ocasiona oportunidade de crises severas com ajuste de dose"

As informações se referem ao Agravo de Instrumento nº.

1.01458.12.021251-2/001.

## **2. RESUMO EXECUTIVO:**

Epilepsia (CID 10G40.9) é uma doença cerebral crônica causada por diversas etiologias e caracterizada pela recorrência de crises epiléticas. Esta condição tem consequências neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e sociais e prejudica diretamente a qualidade de vida do indivíduo afetado.

A Paralisia Cerebral (CID 10G80) é uma seqüela de agressão cerebral não evolutiva que se caracteriza por incapacidade em manter posturas e realizar movimentos normais, que aparece na primeira infância e altera o desenvolvimento neurológico. Pode estar associada a outras doenças, inclusive epilepsia.

O Protocolo de Epilepsia do Ministério da Saúde contempla a utilização do ácido valpróico no tratamento da epilepsia, e o mesmo é fornecido pelo SUS.

Os estudos que compararam os efeitos do medicamento de referência Depakene® com o genérico Ácido valpróico não demonstraram diferença entre eles.

- **O medicamento genérico** é aquele que contém o mesmo fármaco (princípio ativo), na mesma dose e forma farmacêutica, é administrado pela mesma via e com a mesma indicação terapêutica do medicamento de referência no país, apresentando a mesma segurança que o medicamento de referência no país podendo, com este, ser intercambiável. A intercambialidade, ou seja, a segura substituição do medicamento de referência pelo seu genérico, é assegurada por testes de bioequivalência apresentados à Agência Nacional de Vigilância Sanitária, do Ministério da Saúde. Essa intercambialidade somente poderá ser realizada pelo farmacêutico responsável, pela farmácia ou drogaria e deverá ser registrada na receita médica.

Os testes de equivalência farmacêutica e de bioequivalência são realizados previamente à concessão do registro pela Anvisa. Esses testes são realizados em laboratórios de instituições como USP (Universidade de São Paulo), UNICAMP (Universidade de Campinas), UFC (Universidade Federal do Ceará), Santa Casa do Rio de Janeiro e outras. Compete à Anvisa monitorar a qualidade assegurada pelo fabricante e as condições de bioequivalência, através de inspeções sanitárias sistemáticas.

- **O medicamento similar** é aquele que possui o mesmo fármaco, a mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia, indicação terapêutica e qualidade do medicamento de referência, mas não são intercambiáveis com este. São identificados por um nome de marca e também não são intercambiáveis com os genéricos e vice-versa.

O acompanhamento clínico e laboratorial cuidadoso do paciente é mais importante, principalmente no início do tratamento ou na mudança de apresentação, no controle das convulsões do que a utilização do medicamento de referência.

Embora não haja, para os medicamentos similares, a obrigatoriedade da realização de testes de bioequivalência, são medicamentos com registros e acompanhamento da Anvisa. Entendemos assim, que é necessário demonstrar, pelo médico solicitante, a não eficácia do medicamento similar.

## **2.1. RECOMENDAÇÃO**

Não existem evidências que suportem a necessidade de usar o Depakene® em detrimento do ácido valpróico genérico.

O acompanhamento clínico e laboratorial cuidadoso do paciente é mais importante, principalmente no início do tratamento ou na mudança da apresentação, no controle das convulsões do que a utilização do medicamento de referência.

## **3. ANÁLISE CLÍNICA DA SOLICITAÇÃO**

### **3.1. PERGUNTA ESTRUTURADA**

**População:** Paciente portador de Epilepsia e Paralisia cerebral

**Intervenção:** Depakene®

**Comparação:** ácido valpróico

**Desfechos:** Melhor controle de convulsões, qualidade de vida.

#### 4. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA A SER AVALIADA

##### 4.1. NOME COMERCIAL: DEPAKENE®

**Princípio ativo:**Acido Valpróico

**Fabricante:**Abbott

**Indicações de Bula:** Está indicado no tratamento de pacientes com crises parciais complexas que ocorrem isoladamente ou com outros tipos de crises. Depakene® (ácido valpróico/valproato de sódio) está indicado no tratamento de ausência simples e complexa, e como adjuvante em pacientes com tipos de convulsões múltiplas que incluem crises de ausência.

##### **Apresentações**

DEPAKENE® (ácido valpróico): embalagens contendo 25 cápsulas com 250 mg de ácido valpróico - Via oral – (Lista nº 5681)

DEPAKENE® (valproato de sódio): embalagens contendo 25 comprimidos revestidos com 300 mg de valproato de sódio - (liberação entérica) – Via oral – (Lista nº D925)

DEPAKENE® (valproato de sódio): embalagens contendo 50 comprimidos revestidos com o equivalente a 500 mg de ácido valpróico (liberação entérica) – Via oral – (Lista nº E509)

DEPAKENE® (valproato de sódio): embalagens com 1 frasco de 100 ml e um copo medida - xarope contendo o equivalente a 250 mg de ácido valpróico por 5 ml – Via oral – (Lista nº 5682).

**Disponibilidade no SUS:** Sim. O SUS fornece o medicamento nas seguintes apresentações:

VALPROATO DE SÓDIO xarope 50 mg/mL

ÁCIDO VALPRÓICO cápsula gel. 250 mg (sal sódico)

**Tem diretriz de utilização no SUS?** Sim, portaria conforme referência.<sup>2</sup>

## **5. BUSCA DA EVIDÊNCIA PARA A NOTA TÉCNICA**

Base de dados Medline via Pubmed: [www.pubmed.gov](http://www.pubmed.gov)

Revista eletrônica Uptodate: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)

Busca manual.

## **6. RESULTADOS**

### **6.1. CID 10 - G40.9 EPILEPSIA**

Epilepsia é uma doença cerebral crônica causada por diversas etiologias e caracterizada pela recorrência de crises epiléticas não provocadas. Esta condição tem consequências neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e sociais e prejudica diretamente a qualidade de vida do indivíduo afetado<sup>2</sup>.

Estima-se que a prevalência mundial de epilepsia ativa esteja em torno de 0,5%-1,0% da população e que cerca de 30% dos pacientes sejam refratários, ou seja, continuam a ter crises, sem remissão, apesar de tratamento adequado com medicamentos anticonvulsivantes.<sup>2</sup>

No Brasil, Marino e colaboradores e Fernandes e colaboradores encontraram prevalências de 11,9:1.000 na Grande São Paulo e de 16,5:1.000 para epilepsia ativa em Porto Alegre.<sup>2</sup>

De forma prática, as epilepsias podem ser classificadas segundo dois grandes eixos: topográfico e etiológico. No eixo topográfico, as epilepsias são separadas em generalizadas e focais. As generalizadas manifestam-se por crises epiléticas cujo início envolve ambos os hemisférios simultaneamente. Em geral, são geneticamente determinadas e acompanhadas de alteração da consciência; quando presentes, as manifestações são sempre bilaterais.

Nas epilepsias focais, as crises epilépticas iniciam de forma localizada numa área específica do cérebro, e suas manifestações clínicas dependem do local de início e da velocidade de propagação.

No eixo etiológico, as epilepsias são divididas em idiopáticas (sem lesão), sintomáticas (com lesão) ou criptogênicas (presumivelmente sintomáticas, mas sem uma lesão aos exames de imagem disponíveis no momento).<sup>2</sup>

O objetivo do tratamento da epilepsia é propiciar a melhor qualidade de vida possível para o paciente, pelo alcance de um adequado controle de crises, com um mínimo de efeitos colaterais.<sup>2</sup>

A determinação do tipo de crise e da síndrome epiléptica do paciente é importante, uma vez que os mecanismos de crise diferem para cada situação, e os fármacos anticonvulsivantes agem por diferentes mecanismos que podem ou não ser favoráveis ao tratamento.<sup>2</sup>

Para as crises generalizadas, o ácido valpróico permanece como medicamento de primeira escolha.<sup>2</sup>

## **6.2. CID 10 G80 - PARALISIA CEREBRAL**

A Paralisia Cerebral é conhecida também pelo termo Encefalopatia Crônica da Infância e é definida como sequela de uma agressão cerebral não evolutiva que se caracteriza por incapacidade em manter posturas e realizar movimentos normais, que aparece na primeira infância e altera o desenvolvimento neurológico.

A paralisia cerebral pode estar associada a outras doenças, inclusive epilepsia.

## **6.3. MEDICAMENTOS**

Os medicamentos podem ser divididos em três categorias: medicamentos de referência, similar e genérico.

- Medicamentos de referência são aqueles produtos inovadores, registrados no órgão federal responsável pela vigilância sanitária, cuja eficácia, segurança e qualidade foram comprovadas cientificamente, por ocasião do registro. Geralmente, estão no mercado há bastante tempo e possuem sua marca comercial reconhecida.

- O medicamento genérico é aquele que contém o mesmo fármaco (princípio ativo), na mesma dose e forma farmacêutica, é administrado pela mesma via e com a mesma indicação terapêutica do medicamento de referência no país, apresentando a mesma segurança que o medicamento de referência, podendo, com este, ser intercambiável. A intercambialidade, ou seja, a segura substituição do medicamento de referência pelo seu genérico, é assegurada por testes de bioequivalência apresentados à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

- O medicamento similar é aquele que possui o mesmo fármaco, a mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia, indicação terapêutica e qualidade do medicamento de referência, mas não são intercambiáveis com este. São identificados por um nome de marca e também não são intercambiáveis com os genéricos e vice-versa.

### 6.3.1. Manejo Clínico e laboratorial do Acido Valproico

Segundo a bula do Depakene®, “doses orais equivalentes de produtos contendo valproato do sódio ou ácido valproico liberam quantidades equivalentes do íon valproato. Embora a taxa de absorção do valproato possa variar com a formulação administrada (líquido, sólido ou sprinkle), condições de uso (jejum ou após alimentação) e o método de administração (o conteúdo da cápsula pode ser espalhado no alimento ou a cápsula pode ser ingerida intacta), essas diferenças deverão ser de pouca importância clínica sob as condições de equilíbrio alcançado no uso crônico no tratamento de epilepsia. No entanto, é possível que as diferenças entre os vários produtos com valproato possam ser importantes no início do tratamento. Enquanto a taxa de absorção e a flutuação das concentrações no sangue de valproato variam com o regime de dose e formulação, a eficácia de valproato como um anticonvulsivante em uso crônico não é afetada. Experiências

indicam que a biodisponibilidade diária total (quantidade absorvida) é o principal determinante do controle da convulsão. A administração do medicamento com alimentos e a substituição entre as várias apresentações provavelmente não causam problemas clínicos no manejo de pacientes com epilepsia. No entanto, algumas mudanças na administração de doses, na adição ou descontinuidade de medicamentos concomitantes, devem ser acompanhadas de uma rigorosa monitorização tanto das condições clínicas como das concentrações sanguíneas de valproato.”<sup>1</sup>

Dentro dos medicamentos do PROGRAMA DOS MEDICAMENTOS ESSENCIAIS PARA A ÁREA DE SAÚDE MENTAL (Portaria GM N.º 1.077/99), o SUS fornece o medicamento nas seguintes apresentações:

VALPROATO DE SÓDIO xarope 50 mg/mL

ÁCIDO VALPRÓICO cápsula gel. 250 mg (sal sódico)<sup>4</sup>

Uma revisão sistemática recente avaliou os estudos publicados sobre a substituição de medicamentos anticonvulsivantes de referência pelo genérico, incluindo o ácido valpróico. Os autores concluíram que embora os estudos sejam de fraca qualidade, as evidências não sugerem prejuízo no controle das convulsões com o uso de genéricos. No início da substituição, os autores consideraram importante o controle da concentração dos níveis do medicamento no sangue.<sup>5</sup>

## **7. RECOMENDAÇÃO**

Considerando que:

- A segura substituição do medicamento de referência pelo seu genérico é assegurada por testes de bioequivalência apresentados à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

- O medicamento fornecido pelo SUS é o ácido valpróico, com as mesmas apresentações do Depakene®.
- Os estudos que avaliaram a substituição do ácido valpróico pelo seu genérico não observaram prejuízo no controle das convulsões com o uso de genéricos,
- A absorção do medicamento pode e deve ser controlada pela sua dosagem sanguínea,

Não existem evidências que suportem a necessidade de usar o Depakene® em detrimento do ácido valpróico genérico.

O acompanhamento clínico e laboratorial cuidadosos do paciente são mais importantes no controle das convulsões do que a utilização do medicamento de referência.

## **8. REFERÊNCIAS**

1. Bula do medicamento. Depakene. ANVISA. Acesso em: 19/11/2012. Disponível em:[http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM\[25240-1-0\].PDF](http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM[25240-1-0].PDF)
2. PORTARIA SAS/MS Nº 492, DE 23 DE SETEMBRO DE 2010. PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS - EPILEPSIA. Acesso em: 19/11/2012. Disponível em:  
[http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pcdt\\_epilepsia\\_.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pcdt_epilepsia_.pdf)
3. Rebel, MF et al. Prognóstico motor e perspectivas atuais na paralisia cerebral. Rev. Bras.Cresc. e Desenv. Hum. 2010; 20(2): 342-350
4. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais.RENAME 2012.Acesso em: 19/11/2012. Disponível em:  
[http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/anexos\\_rename\\_2012\\_pt\\_533\\_11\\_06\\_2012.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/anexos_rename_2012_pt_533_11_06_2012.pdf)

5. Yamada M., Welty T.E. Generic substitution of antiepileptic drugs: a systematic review of prospective and retrospective studies. *Ann Pharmacother.* 2011 Nov;45(11):1406-15. Epub 2011 Oct 25.