



**ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE**

COMISSÃO DE FARMÁCIA E TERAPÊUTICA – CFT

Parecer Técnico nº 34

Reavaliação dos medicamentos dispensados em caráter especial pelo Estado do Rio Grande do Sul, para construção da Relação Estadual de Medicamentos (REME-RS)

Clonazepam 0,5 e 2 mg comprimidos

O **Programa de Medicamentos Especiais** compõem um grupo de medicamentos para o tratamento de doenças de prevalência no Estado. Sua aquisição e dispensação são de responsabilidade da Secretaria Estadual de Saúde do Rio Grande do Sul - SES/RS. O fornecimento destes medicamentos está normatizado pela Portaria/SES/RS nº 670/2010 (DOE Republicada em 31/12/2010).

Como a publicação é de 2010, verifica-se a necessidade de revisão deste elenco, com base no perfil e nas necessidades atuais da população do Estado, visando maior racionalidade e eficiência administrativa, com o objetivo de aumentar o acesso aos medicamentos essenciais.

A Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) da SES/RS elaborou um método técnico-científico de avaliação deste elenco, com o intuito de construir a Relação Estadual de Medicamentos (REME-RS) com os medicamentos considerados essenciais no Estado do Rio Grande do Sul. A partir deste método, medicamentos que constam na referida Portaria são reavaliados em relação à legislação recente, com intuito de verificar se os medicamentos constam na RENAME 2022 e se são fornecidos por programas de medicamentos atuais. Também é verificado se já existe Protocolo Clínico estabelecido pelo Ministério da Saúde (MS) para a linha de cuidado em que o medicamento estaria inserido e/ou se o medicamento já foi avaliado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC) - em caso negativo, é realizada revisão da literatura para avaliar a evidência científica atual do medicamento para a indicação clínica em questão. Resultando em evidência favorável, será formulado o Protocolo Clínico para esta indicação terapêutica. Em caso de evidência desfavorável é elaborado o presente parecer técnico científico, para avaliação de exclusão do medicamento da REME. O fluxo de avaliação destes dados consta no Anexo 1 deste documento. Para contextualizar, neste parecer técnico leva-se em consideração também o histórico da demanda do medicamento na SES/RS, a possibilidade atual de compra e seu custo comparado às alternativas terapêuticas.

Após o preenchimento das etapas citadas acima, concluiu-se que o medicamento abaixo deve ser avaliado pela CFT em relação à sua manutenção e/ou exclusão na REME, conforme descrito a seguir:

Parecer	Clonazepam Comprimido (CP) 0,5 e 2 mg
RENAME 2022	Está elencado na RENAME o medicamento Clonazepam 2,5 mg/mL solução oral (gotas), disponível no Componente Básico da Assistência Farmacêutica – CBAF.
Registro ANVISA	Sim

Indicação	Na PORTARIA/SES/RS N° 670/2010 (DOE Republicada em 31/12/2010) está indicado como anticonvulsivante (Epilepsia).
Medicamento incluído em PCDT/MS?	Está incorporado ao SUS o medicamento Clonazepam 2,5 mg/mL solução oral (gotas), por meio do PCDT para Epilepsia, Portaria Conjunta SAS/SCTIE/MS n° 17 - 21/06/2018.
CID-10 contemplados no PCDT/MS	G40.0 Epilepsia e síndromes epilépticas idiopáticas definidas por sua localização (focal) (parcial) com crises de início focal G40.1 Epilepsia e síndromes epilépticas sintomáticas definidas por sua localização (focal) (parcial) com crises parciais simples G40.2 Epilepsia e síndromes epilépticas sintomáticas definidas por sua localização (focal) (parcial) com crises parciais complexas G40.3 Epilepsia e síndromes epilépticas generalizadas idiopáticas G40.4 Outras epilepsias e síndromes epilépticas generalizadas G40.5 Síndromes epilépticas especiais G40.6 Crises de grande mal, não especificada (com ou sem pequeno mal) G40.7 Pequeno mal não especificado, sem crises de grande mal G40.8 Outras epilepsias
Medicamentos de mesma classe farmacológica no PCDT/MS	Clobazam
Medicamento já avaliado pela CONITEC para esta indicação?	<p>O princípio ativo clonazepam está incorporado no SUS para epilepsia e seu uso indicado em PCDT. Pertence a classe farmacológica benzodiazepinas, cujo principal mecanismo de ação é sua ligação aos receptores GABA-A, como um agonista, resultando em efeito inibitório sobre o SNC, devido a promoção de influxo neuronal do íon cloreto. O clonazepam possui ampla utilização na Europa e nos EUA há várias décadas, sendo bastante útil no tratamento de crises mioclônicas, podendo ser usado em monoterapia, mas mais frequentemente é utilizado na terapia adjuvante para epilepsia. Uma dose única de 0,5 a 2 mg, tomada na hora de deitar, é frequentemente efetiva no controle de crises mioclônicas, tanto em monoterapia como na terapia adjuvante dos casos mais resistentes.(1)</p> <p>Indicações em adultos e crianças (1) Crises de ausência (incluindo ausências atípicas); Crises TCG primárias ou secundárias; Crises tônicas; Crises clônicas; Crises focais; Crises mioclônicas; Mioclonias e movimentos anormais associados.</p> <p>Regime de doses, conforme PCDT: Dose inicial: 0,25 mg/dia (crianças de 2 a 12 anos: 0,01 mg/kg/dia). Escalonamento: 0,25 mg/dia/semana (crianças: 0,1-0,2 mg/kg/dia/semana). Dose máxima: 10 mg/dia. Intervalo de dose: 1-2 administrações/dia.</p>
Demanda atual	A demanda atual (número de pacientes) do clonazepam comprimido segue abaixo:

alternativas terapêuticas	Tabela 1. Demanda atual clonazepam 0,5 e 2 mg CP						
			ADMINISTRATIVO		JUDICIAL		
	Clonazepam 0,5 mg		8		84		
	Clonazepam 2 mg		52		329		
	Total		60		413		
Histórico de demanda de anos anteriores	Tabela 2. Demanda histórica clonazepam 0,5 e 2 mg CP, 2018 a 2021						
			ADMINISTRATIVO		JUDICIAL		
	2018	Clonazepam 0,5 mg		1		110	
		Clonazepam 2 mg		13		441	
	2019	Clonazepam 0,5 mg		2		102	
		Clonazepam 2 mg		32		356	
	2020	Clonazepam 0,5 mg		2		90	
		Clonazepam 2 mg		42		341	
2021	Clonazepam 0,5 mg		7		87		
	Clonazepam 2 mg		49		334		
Situação de compra atual	Medicamentos com ARP vigente na SES - apresentações comprimidos de 0,5 e 2 mg.						
Custo	Tabela 3. Custo dos tratamentos						
		Valor unitário SES/RS (última ARP)	Valor unitário BPS	Valor unitário CMED ICMS 0% (menor valor)	Custo mensal do tratamento* (posologia mínima**)	Custo mensal do tratamento* (posologia máxima**)	
	Clonazepam 0,5 mg	R\$ 0,0450 (por cp)	R\$ 0,0571 (por cp)	R\$ 0,1860 (por cp)	R\$ 5,5800	R\$ 111,6000	
	Clonazepam 2 mg	R\$ 0,0480 (por cp)	R\$ 0,0563 (por cp)	R\$ 0,3196 (por cp)	R\$ 9,5880	R\$ 47,9400	
	Clonazepam 2,5 mg/mL solução oral	R\$ 2,2000 (por frasco)	R\$ 1,5783 (por frasco)	R\$ 8,1100 (por frasco)	R\$ 8,1100	R\$ 48,66	
	<p>Legenda: ARP = Ata de Registro de Preços; BPS = Banco de Preços em Saúde; PMVG-CMED = Preço Máximo de Venda ao Governo da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos; ICMS = Imposto sobre circulação de mercadorias e serviços.</p> <p>*Valores calculados pelo Valor Unitário CMED</p> <p>** Posologia conforme PCDT da epilepsia.</p>						
Discussão	<p>O medicamento clonazepam solução oral (gotas) consta na RENAME e está indicado no PCDT da Epilepsia. As apresentações em solução oral são importantes para o escalonamento de doses (já que a terapia com clonazepam deve iniciar gradualmente) e para medicamentos indicados para crianças, como é o caso do clonazepam. Porém, estudos demonstram que há potencial imprecisão na quantidade de princípio ativo dispensado com o uso de conta-gotas orais devido à viscosidade da solução, ao tipo de dispositivo utilizado e à técnica utilizada para pingar a dose, que pode ocasionar subdose ou sobredose. É necessária orientação aos usuários sobre a forma correta de utilização, com o conta-gotas na vertical (2, 3). Além disso, considerando a dose máxima indicada no PCDT (10 mg/dia), seriam necessárias em torno de 100 gotas de clonazepam solução oral para atingir a dose máxima (1 gota corresponde a 0,1 mg) (4).</p>						

	<p>Atualmente, o estado do RS fornece, para epilepsia, clonazepam comprimido de 2 mg para 52 pacientes pela via administrativa e para 9 pacientes pela via judicial, e a apresentação comprimido de 0,5 mg é fornecida para 8 pacientes pela via administrativa e para 3 pacientes pela via judicial.</p> <p>A forma farmacêutica comprimido apresenta maior segurança para a precisão da dose sendo administrada, porém não permite doses abaixo de 0,5 mg e escalonamento de doses de 0,25 mg/dia/semana, conforme preconiza o PCDT.</p>
Opinião do especialista	<p><i>“Acho que seria muito ruim a troca para gotas. Em epilepsia, as doses são relativamente altas e gotas levam a erros de dose.</i></p> <p><i>Acrescentar a solução oral como alternativa pode ser uma alternativa positiva para crianças que precisam de doses fracionadas e, até mesmo para adultos que precisem escalonar .</i></p> <p><i>Acho fundamental manter o 0,5 e 2 mg.”</i></p> <p style="text-align: right;">Especialista em neurologia DeAF/SES/RS</p>
Recomendação	<p>Diante do exposto, os membros da Comissão de Farmácia e Terapêutica da SES/RS, em reunião realizada no dia xx de XX de 2022, deliberaram recomendar a manutenção do clonazepam 0,5 e 2 mg (comprimidos) como opção terapêutica dentre os Medicamentos Especiais, no âmbito da SES/RS.</p>
Referências	<ol style="list-style-type: none"> 1. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de atenção à saúde. Secretaria de ciência, tecnologia e insumos estratégicos. PORTARIA CONJUNTA Nº 17, DE 21 DE JUNHO DE 2018. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Epilepsia. 2. Eserian JK, Chagas JR, Galduróz JC. Drug-related problems following use of clonazepam oral drops. Prim Care Companion CNS Disord. 2021;23(5):20br02837 3. Brown, D., Ford, J. L., Nunn, A. J., & Rowe, P. H. (2004). An assessment of dose-uniformity of samples delivered from paediatric oral droppers. Journal of clinical pharmacy and therapeutics, 29(6), 521–529. https://doi.org/10.1111/j.1365-2710.2004.00595.x 4. Medicinanet. https://bula.medicinanet.com.br/bula/1563/clonazepam.htm

Porto Alegre, março de 2022.

Anexo 1. Fluxograma do método de avaliação dos medicamentos

