

NAT JUS/CE

Fortaleza, 05 de agosto de 17.

Ao excelentíssimo Senhor Juiz

Carlos Rogério Facundo  
Juiz de Direito

Nota Técnica

Tema:

Trata-se de uma paciente de 21 anos acompanhada no serviço de Neurologia do Hospital Geral de Fortaleza (HGF) com diagnóstico clínico de epilepsia focal de causa determinada (CID G40. 2: Epilepsia e síndromes epilépticas sintomáticas definidas por sua localização (focal) (parcial) com crises parciais complexas) – esclerose hipocampal direita.

A referida paciente foi submetida à neurocirurgia (lobectomia temporal direita com amigdaloparahipocampectomia) em Outubro de 2015 por resistência ao controle de medicamentos e necessita do uso de **Lamotrigina 300mg/dia**, Carbamazepina 100mg/dia e **Clobazam 10mg/dia** por tempo indeterminado segundo parecer médico especializado.

Atendendo às questões de V.Exa

- 1) Os medicamentos solicitados(LAMOTRIGINA 100 mg e CLOBAZAM 10 mg) foram aprovados pela ANVISA?
- 2) Os medicamentos solicitados estão incluídos na lista do RENAME dentre os componentes básicos da assistência farmacêutica?
- 3) Em caso negativo, há protocolo para inclusão na lista de medicamentos de alto custo para o tratamento da moléstia do requerente?
- 4) Os medicamentos são produzidos-fornecidos por empresa sediada no País ou dependem de importação?
- 5) Qual o prazo necessário para o seu fornecimento?
- 6) Qual o custo médio dos fármacos solicitados?
- 7) Existem medicamentos similares fornecidos pela rede pública?
- 8) Existe alguma outra observação a ser feita?

1. Os medicamentos solicitados(LAMOTRIGINA 100 mg e CLOBAZAM 10 mg) foram aprovados pela ANVISA?

Sim, ambos são aprovados pela ANVISA (inclusive com indicação para tratamento da epilepsia CID G40.2).

2. Os medicamentos solicitados estão incluídos na lista do RENAME dentre os componentes básicos da assistência farmacêutica?

Sim, ambos estão incluídos na RENAME 2014 Anexo III – Relação Nacional de Medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica e estão incluídos na lista de Assistência Farmacêutica do SUS.

3. Em caso negativo, há protocolo para inclusão na lista de medicamentos de alto custo para o tratamento da moléstia do requerente?

N/A

4) Os medicamentos são produzidos-fornecidos por empresa sediada no País ou dependem de importação?

Os medicamentos de denominação genérica lamotrigina e clobazam são produzidos-fornecidos por empresa sediada no Brasil.

5) Qual o prazo necessário para o seu fornecimento?

O prazo de compra e aquisição dependerá do orçamento e processo de compra do órgão responsável pelo processo. No Estado, o COASF (Coordenadoria de Assistência Farmacêutica); na Prefeitura o CELAF (Célula de Assistência Farmacêutica do Município).

6) Qual o custo médio dos fármacos solicitados?

Custo do Medicamento (Clobazam):

Urbanil® 10mg cx com 20cp

ICMS 0% PF=R\$ 7,62 PMC= R\$10,53

ICMS 18%PF=R\$ 9,29 PMC= R\$12,84

Frisium® 10mg cx com 20cp

ICMS 0% PF=R\$ 9,14 PMC= R\$12,64

ICMS 18% PF=R\$ 11,15 PMC= R\$15,41

Custo do Medicamento (Lamotrigina)

Existem inúmeras apresentações disponíveis com registro na ANVISA.

Os preços de uma caixa com 30cp de 100mg variam de R\$61,24 a R\$237,18 (ICMS 0%) e de R\$84,66 a R\$327,89 (ICMS 18%)

*Fonte: CMED Atualizada em 21/07/2017*

7) Existem medicamentos similares fornecidos pela rede pública?

Os medicamentos clobazam e lamotrigina têm denominação genérica e fazem parte do PCDT(Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica) para Epilepsia do Ministério da Saúde, assim como os medicamentos: carbamazepina, etossuximida, fenitoína, fenobarbital, gabapentina, primidona, topiramato, vigabatrina, ácido valpróico e valproato de sódio.

8) Existe alguma outra observação a ser feita?

## **Lamotrigina**

A **lamotrigina** é uma droga antiepilética, usada no tratamento de crises convulsivas parciais e crises generalizadas. Pode ser instituída como monoterapia (única droga do tratamento) ou em terapia combinada (associada a outras drogas antiepiléticas). Os resultados de estudos farmacológicos sugerem que a **lamotrigina** age nas células nervosas inibindo a liberação de substâncias capazes de provocar crises epiléticas (convulsivas).

A **lamotrigina** tem apresentação comercial em comprimidos de 25 mg ,50 mg e 100 mg.

A **lamotrigina** é autorizada pela ANVISA apenas para uso no tratamento de crises epiléticas.

A **Lamotrigina** consta na lista de Medicamentos Especiais do Ministério de Saúde para tratamento da Epilepsia Refratária.

O SUS oferece outros medicamentos que podem ser usados em monoterapia ou em associação no tratamento da doença da requerente, tais como Carbamazepina, Hidantoína, Fenobarbital, Clonazepam e Ácido Valproico.

O medicamento **lamotrigina** encontra-se listado em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Epilepsia segundo Portaria SAS/MS nº 1319, de 25 de novembro de 2013; Retificada em 27 de novembro de 2015.

O principal mecanismo de ação da **lamotrigina** parece envolver a inibição dos canais de sódio voltagem-dependentes, resultando em inibição dos potenciais elétricos pós-sinápticos. Não parece ter efeito GABAérgico e não tem semelhança química com os anticonvulsivantes indutores enzimáticos (fenobarbital, fenitoína, carbamazepina).

Alguns autores sugerem uma associação de **lamotrigina** com ácido valproico em pacientes refratários, a fim de se obter uma eficácia maior, devido às possíveis interações farmacodinâmicas favoráveis entre os dois medicamentos. Revisão sistemática da Cochrane, recentemente revisada, reafirmou a eficácia da lamotrigina como terapia adjuvante na redução da frequência de crises em pacientes com epilepsias focais refratárias. Foram revisados 1.243 pacientes em três estudos de lamotrigina como fármaco adjuvante e em oito estudos cruzados.

Comparada ao placebo, a lamotrigina apresentou

maior redução na frequência de crises (50% ou mais), com uma RC geral de 2,71 (IC95% 1,87-3,91).

A efetividade da **lamotrigina** como tratamento de adição de convulsões TCG refratárias foi avaliada em revisão sistemática da Cochrane, tendo sido identificados apenas dois estudos de curto prazo mostrando algum benefício. Autores concluem que as evidências são insuficientes para resultar em recomendação, sendo necessários mais estudos de longo prazo.

Há estudos demonstrando que a **lamotrigina** é mais bem tolerada do que a carbamazepina em idosos.

Uma atualização dos parâmetros práticos recomendados pela ILAE no tratamento da epilepsia em mulheres, com foco na gestação, realizou uma revisão sistemática de artigos publicados entre 1985 e 2007.

Conclui-se que é altamente provável que a exposição intrauterina a ácido valproico, no primeiro trimestre da gestação, tenha maior risco para malformações congênitas importantes em relação à carbamazepina, e possivelmente em comparação com a fenitoína e com a lamotrigina. No entanto, convém lembrar que o uso de anticoncepcionais orais diminui a concentração plasmática de lamotrigina, além do que, durante a gestação, o metabolismo deste fármaco encontra-se aumentado. Recente estudo demonstrou que, com uma rigorosa monitorização do paciente, o risco de aumento da frequência de crises não foi maior do que com outros anticonvulsivantes.

Por conta dos menores riscos de teratogênese e por proporcionar menor ganho de peso em relação ao ácido valproico, **lamotrigina** tem sido apontada como um medicamento de escolha no tratamento da epilepsia mioclônica juvenil em mulheres em idade fértil. Porém nem todos os tipos de crises são tratados com a mesma eficácia por lamotrigina, e alguns deles inclusive podem ser agravados, como determinadas crises mioclônicas.

Indicações:

- Monoterapia para crises focais com ou sem generalização secundária em pacientes com mais de 12 anos de idade em situações de intolerância ou refratariedade a medicamentos de primeira linha.
- Monoterapia para crises primariamente generalizadas em pacientes com mais de 12 anos de idade em situações de intolerância ou refratariedade a medicamentos de primeira linha.
- Terapia adjuvante para crises focais em pacientes mais de 2 anos de idade.
- Terapia adjuvante para crises generalizadas da síndrome de Lennox-Gastaut em pacientes com mais de 2 anos de idade.



## Clobazam

O principal sítio de ação dos benzodiazepínicos é um receptor pós-sináptico do ácido gama-aminobutírico (GABA), o principal neurotransmissor inibitório do SNC. Ao ligar-se aos receptores GABA, o clobazam, como todos os benzodiazepínicos, aumenta a frequência de aberturas destes receptores, aumentando, assim, o índice de correntes inibitórias no cérebro.

O **clobazam** é rapidamente absorvido pelo trato digestivo, atingindo picos de concentração máximos no sangue em cerca de 90 minutos. A meia-vida é longa (em torno de 20 horas). Este fármaco é fortemente ligado às proteínas séricas (cerca de 85% das moléculas). Suas principais vantagens são a alta eficácia, o rápido início de ação e a boa tolerabilidade. Possíveis desvantagens são o desenvolvimento de tolerância em 40% dos casos, risco elevado de dependência física e potenciais problemas relacionados à sua retirada (abstinência).

Está associado com o desenvolvimento de tolerância, o que limita a sua utilidade no tratamento da epilepsia crônica.

É aprovado pelo FDA dos EUA apenas para como uma terapia adjuvante em pacientes maiores de 2 anos de idade com síndrome de Lennox-Gastaut (LGS).

Em outros países é utilizado como adjuvante para o tratamento de crises parciais.

O medicamento **Clobazam** encontra-se listado em PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS PARA EPILEPSIA segundo Portaria SAS/MS nº 1319, de 25 de novembro de 2013; Retificada em 27 de novembro de 2015.

Revisão sistemática descrita no para EPILEPSIA do Ministério da Saúde concluiu que o **Clobazam** como agente anticonvulsivante adjuvante pode reduzir a frequência de crises nas epilepsias focais. No entanto, o estudo não define que tipo de paciente poderá se beneficiar mais com o fármaco, nem o período de tempo em que o benefício se manterá.

Indicações:

- Terapia adjuvante para crises parciais e generalizadas refratárias.
- Terapia intermitente (por exemplo, crises catameniais)

O **Clobazam** está listado na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) e faz parte do componente especializado, portanto, de responsabilidade de dispensação da Secretaria Estadual de Saúde.

## Conclusão:

Os medicamentos lamotrigina e clobazam estão indicados no tratamento da epilepsia da paciente em questão (CID G40.2), são aprovados pela ANVISA e disponibilizados pelo SUS, fazem parte inclusive de Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica do Ministério da Saúde através de Portaria do MS de Novembro de 2013 e retificada em 2015. O custo mensal dos medicamentos é em torno de R\$11,53 a 23,11(Clobazam) e de R\$ 183,72 a R\$983,67(Lamotrigina).

## Referências:

1. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Epilepsia. Portaria SAS/MS nº 1319, de 25 de novembro de 2013; Retificada em 27 de novembro de 2015. [www.portalarquivos.saude.gov.br](http://www.portalarquivos.saude.gov.br)
2. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) 2014.9ª Ed. Ministério da Saúde. Brasília, 2015.

3. Bernard S. Chang and Daniel H. Lowenstein. Epilepsy. Review Article. NEJM 2003;349:1257-1266. September, 2003.
4. Drug-Resistant Epilepsy. Review Article. Patrick Kwan, Steven C. Schachter and Martin J. Brodie. NEJM 2011;365:919-26. September, 2011.
5. Arq Neuropsiquiatr 2003;61(4):1045-1070  
TRATAMENTO DE EPILEPSIA  
Consenso dos Especialistas Brasileiros  
Luiz Eduardo Betting, Eliane Kobayashi, Maria Augusta Montenegro, Li Li Min, Fernando Cendes, Marilisa M. Guerreiro, Carlos A.M. Guerreiro.
6. Lamotrigina (Lamictal®) (Bula FDA)  
[www.accessdata.fda.gov](http://www.accessdata.fda.gov)
7. Clobazam (Onfi®) (Bula FDA)  
[www.accessdata.fda.gov](http://www.accessdata.fda.gov)
8. Lamotrigina (Bula ANVISA) [www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br)
9. Clobazam (Bula ANVISA) [www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br)
10. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) Preços máximos de Medicamentos por Princípio Ativo.  
[www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br). 21 de julho de 2017.