



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

Nota Técnica Nº 23/2012

Brasília, maio de 2012.

Princípio Ativo: cloridrato de memantina.

Nomes Comerciais¹: Ebix®, Clomenac®, Heimer®, Zider®, Alois®.

Medicamento de Referência: Ebix®.

Medicamentos Similares: Clomenac®, Heimer®, Zider®, Alois®.

Medicamentos Genéricos: cloridrato de memantina.

Sumário

1. O que é o cloridrato de memantina?	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?	2
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?	3
6. Como a Food and Drug Administration - FDA avalia o Medicamento?	4
7. Quais os países, com sistemas públicos de saúde semelhantes ao do Brasil, já analisaram e não asseguraram a dispensação pública do medicamento?	4
8. Quais são os efeitos colaterais e os riscos associados ao medicamento?	4
9. O que o SUS oferece para as doenças tratadas pelo medicamento?	4

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 nº 3.916 de 30 de outubro de 1998; RDC Nº 84 de 19 de março de 2002; Resolução RDC Nº 134/2003 e Resolução RDC Nº 133/2003; Resolução RDC Nº 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 cloridrato de memantina?

O cloridrato de memantina é a substância ativa dos medicamentos com os nomes comerciais acima expostos. Este medicamento pertence ao grupo químico adamantano (cloridrato de 1- amino-3,5-dimetiladamantano), um antagonista não-competitivo dos canais iônicos associados a um tipo de receptor glutamatérgico, o receptor NMDA, de afinidade moderada e dependente de voltagem. É uma substância que age como um modulador da ação excitatória produzida por um neurotransmissor denominado ácido glutâmico. Este mecanismo de ação permite que este medicamento exerça uma função protetora das células nervosas em situações de isquemia (falta de circulação sanguínea) ou hipóxia (falta de oxigênio) na zona do cérebro, agindo também nos estados de rigidez muscular, como ocorre na moléstia de Parkinson. Sua forma de apresentação é comprimidos revestidos de 10mg.

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. Tratamento da doença de Alzheimer moderada a grave².

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 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 ANVISA³, o medicamento **possui** preço registrado na CMED⁴⁵.

² Disponível em: http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BMf_34639-1-01.PDF acessado em 11 de novembro de 2011.

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

⁴ANVISA. Disponível

em http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/anvisa/home/lut/p/c5/04_5B8K8xLLM9MSSzPy8x8z9CP0os3hnd0cPE3MfAwMDMydnA093Uz8z00B_AwN_Q6B8pFm8AQ7gaEBAdzjIPjwqjCDyeMz388jPTdUvyl0wyDlxvAQ7-yfGA1I/71dmy&urile=wcm%3apath%3a/anvisa+portal/anvisa/pos++comercializacao++pos++uso/regulacao+de+mercado/assunto+de+interesse/mercado+de+medicamentos/listas+de+precos+de+medicamentos+03.. Acesso em 14/05/2012.

⁵ANVISA. 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

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

A **rivastigmina**, **galantamina** e o **donepezil** pertencem à classe dos inibidores da colinesterase presente nas fendas sinápticas, aumentando, assim, a concentração do neurotransmissor acetilcolina⁶⁷. De acordo com os resultados dos ensaios clínicos avaliados em duas revisões sistemáticas, concluiu-se que a rivastigmina e o donepezil apresentam um padrão de eficácia superior ao placebo, no tratamento da demência do tipo Alzheimer leve a moderada, através da melhora considerável das funções cognitivas, das habilidades para a realização das atividades diárias e da qualidade de vida⁸⁹.

Revisão sistemática realizada por Raina et al., 2008 em pacientes com a Doença de Alzheimer leve a moderada com o objetivo de revisar as evidências de eficácia dos medicamentos donepezil, galantamina, rivastigmina, tacrina e a memantina concluiu que para o tratamento desta patologia, os inibidores da colinesterase e a memantina podem melhorar os sintomas, principalmente nos domínios da cognição e da função global. Clinicamente diferenças importantes não foram consistentemente avaliadas ou demonstradas nestes dois domínios para todas as drogas. Comparações diretas entre essas drogas são limitadas e não sugerem diferenças importantes¹⁰. Entretanto, novos estudos científicos devem ser esperados para uma melhor análise.

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-SUS¹¹ 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

⁶ WILKINSON, D. G.; FRANCIS, P. T.; SCHWAM, E.; PAYNE-PARRISH, J. Cholinesterase inhibitors used in the treatment of Alzheimer's disease: the relationship between pharmacological effects and clinical efficacy. *Drugs Aging*, v. 21, p. 453-478, 2004

⁷ DEFILIPPI, J. L.; CRISMON, M. L.; CLARK, W. R. Alzheimer's disease. In: DIPIRO, J. T.; TALBERT, R. L.; YEE, G. C.; MATZKE, G. R.; WELLS, B. G.; POSEY, L. M. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*. 5ª ed. McGraw-Hill: New York, 2002. p. 1165-1182

⁸ BIRKS, J. S.; HARVEY, R. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane Library*, 2004

⁹ BIRKS, J.; EVANS, J. G.; IAKOVIDOU, V.; TSOLAKI, M. Rivastigmine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database System Review*, 2004

¹⁰ Disponível em: <http://www.annals.org/content/148/5/379.full.pdf> acessado em: 11 de novembro de 2011.

¹¹ 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."



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

da data do protocolo do pedido, podendo prorrogar por mais 90 dias a análise, caso as circunstâncias do caso exigirem¹².

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 **cloridrato de memantina** para o tratamento da doença de **Alzheimer**, e posiciona-se da seguinte forma:

“A memantina mostrou ser segura nos estudos clínicos avaliados e houve superioridade da memantina em relação ao placebo para as fases moderada a grave na doença de Alzheimer. Entretanto, a relevância clínica destes achados e a sua segurança de longo prazo foram consideradas insuficientes para justificar uma decisão favorável.

Não foram localizados estudos capazes de demonstrar a efetividade da memantina para o tratamento da doença de Alzheimer.”

6. Como a Food and Drug Administration - FDA avalia o Medicamento?

A *Food and Drug Administration* – órgão regulador de medicamentos nos Estados Unidos concedeu o registro para este medicamento, entretanto não o indicou para o uso no tratamento da patologia demência.

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, como no caso do Canadá¹³, Escócia¹⁴ e Austrália¹⁵ que não recomendam este medicamento devido não terem observado melhoria estatisticamente significativas em relação aos demais, além do argumento econômico. Esses países analisaram a incorporação do cloridrato de memantina, e **NÃO RECOMENDARAM** a incorporação do mesmo em seus sistemas públicos de saúde.

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

Os efeitos comuns são: hipersensibilidade ao medicamento, sonolência, tonturas, falência cardíaca, hipertensão, dispneia, constipação e cefaleia.

Este medicamento é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes.

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

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

¹² 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.

¹³ Disponível em: http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Ebixa_2005nov23.pdf acesso em 11 de novembro de 2011.

¹⁴ Disponível em: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/Memantine_Ebixa_Resubmission.pdf acesso em 11 de novembro de 2011.

¹⁵ Disponível em: [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/69F6BBD7DF14E990CA2572F3001EF7CC/\\$File/Memantine%20Hydrochloride.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/69F6BBD7DF14E990CA2572F3001EF7CC/$File/Memantine%20Hydrochloride.pdf) acesso em 11 de novembro de 2011.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

Para a doença de **Alzheimer** (CID10: **G300** Doença de Alzheimer de início precoce, **G301** Doença de Alzheimer de início tardio e **G308** Outras formas de doença de Alzheimer), 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 2013¹⁶.

O Protocolo Clínico dessa doença está regulamentado por meio da **Portaria nº 1298, de 21 de novembro de 2013**, onde se observa as diretrizes terapêuticas de tratamento da enfermidade.¹⁷

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 a doença de Alzheimer são: **rivastigmina** e **galantamina** que pertencem ao grupo 1B (financiamento é de responsabilidade do Ministério da Saúde, por transferência de recursos financeiros do Fundo Nacional de Saúde para o Fundo Estadual de Saúde) e **donepezila** que pertencem ao grupo 1A (financiamento é de responsabilidade do Ministério da Saúde por aquisição centralizada).

¹⁶ Disponível em: < http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pt_gm_ms_1554_2013.pdf >. Acesso em 01/08/2013.

¹⁷ Disponível em: < http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pcdt_doenca_alzheimer_2013.pdf >. Acesso em 29/11/2013.