



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

Nota Técnica N° 85/2012 (atualizada em 9/12/2015)

Princípio Ativo: **levomepromazina**

Nomes Comerciais¹: **Neozine[®]**, **Meprozin[®]** e **Levozine[®]**.

Medicamento de Referência: **Neozine[®]**.

Sumário

1. O que é a levomepromazina?	2
-------------------------------------	---

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; RESOLUÇÃO-RDC N° 16, DE 05/03/2007; Resolução RDC N° 134/2003 e Resolução RDC N° 17, de 05/03/2007; 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

2. O medicamento possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA? Para qual finalidade?..... 3
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? 4
5. Como a Food and Drug Administration - FDA avalia o Medicamento? 5
6. Qual são os efeitos colaterais e os riscos associados ao medicamento? 5
7. O que o SUS oferece para as doenças tratadas pelo medicamento? 9

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 levomepromazina?

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

É um fármaco antipsicótico neuroléptico, fenotiazínico, cuja ação esperada é a sedação, além da redução da dor e melhora de quadros mentais, como por exemplo, a ansiedade. Os antipsicóticos neurolépticos possuem propriedades antidopaminérgicas que são responsáveis pelo efeito antipsicótico desejado no tratamento e pelos efeitos secundários (síndrome extrapiramidal, discinesias e hiperprolactinemia)². Sua atividade antidopaminérgica é de importância mediana: a atividade antipsicótica é fraca e os efeitos extrapiramidais são

² BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Bulário Eletrônico. Disponível em: [http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM\[26433-1-0\].PDF](http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM[26433-1-0].PDF) [Acesso: 05/01/2012].



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

muito moderados. A molécula possui propriedades anti-histamínicas uniformes (de origem sedativa, em geral desejada na clínica), adrenolíticas e anticolinérgicas marcantes.³ Suas formas de apresentação são: solução oral 40mg e comprimidos revestidos, de 25 e 100 mg.

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

Sim, possui⁴ registro. Os usos aprovados pela ANVISA são aqueles em que haja necessidade de uma ação neuroléptica, sedativa ou antiálgica.

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.

³ BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Bulário Eletrônico. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=1660612015&pIdAnexo=2479251 [Acesso: 9/12/2015]

⁴ _____. Consulta de Produtos – Medicamentos. Disponível em: http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/consulta_produto/rconsulta_produto_detalhe.asp [Acesso: 9/12/2015].



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

Consoante dados disponíveis na página eletrônica da ANVISA, o medicamento apresenta preço registrado na CMED⁵ e ⁶.

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

Revisão sistemática realizada por Parthipan et al., 2011, concluiu que **levomepromazina foi comparável à clorpromazina em sua eficácia para a esquizofrenia e psicoses esquizofreniforme⁷.**

Revisão sistemática realizada por Marriott et al., 2011, buscou avaliar as evidências dos efeitos de fármacos antipsicóticos para o tratamento de esquizofrenia em pessoas com mais de 65 anos de idade. Cento e cinquenta estudos duplo-cego (n = 21.533 pacientes) foram incluídos na revisão. Resultados mostraram que a **eficácia global foi estatisticamente maior** em quatro fármacos de segunda geração (amisulprida, **clozapina, olanzapina e risperidona**)⁸.

McGee e MR avaliaram, a partir de ensaios clínicos duplo-cego, o uso de fenotiazinas como analgésicos ou potenciadores de analgésicos (aspirina, meperidina, sulfato de morfina) e

⁵ _____. Regulação de Mercado. Listas de Preços de Medicamentos. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/anvisa/home!/ut/p/c5/04_SB8K8xLLM9MSSzPy8xBz9CP0os3hnd0cPE3MfAwMDMydnA093Uz8z00B_AwN_Q6B8pFm8AQ7gaEBAzjIPjwqjCDyeMz388jPTdUvyI0wyDJxVAQA7-yfGA!!/?1dmy&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: 9/12/2015].

⁶ _____. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED. PREÇOS FÁBRICA E PREÇO MÁXIMO AO CONSUMIDOR. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/61b903004745787285b7d53fbc4c6735/Lista_conformidade_020512.pdf?MOD=AJPERES [Acesso: 9/12/2015].

⁷ Sivaraman Parthipan, Rattehalli Ranganath D, Jayaram Mahesh B. Levomepromazine for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: The Cochrane Library, 2011, Issue 12, Art. No. CD007779. DOI: 10.1002/14651858.CD007779.pub10

⁸ Marriott Richard, Neil Wendy, Waddingham Susie. Antipsychotic medication for elderly people with schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: The Cochrane Library, 2011. Issue 12, Art. No. CD005580. DOI: 10.1002/14651858.CD005580.pub1



**Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União**

seus efeitos adversos. **Reações adversas à fenotiazinas, incluindo hipotensão, sedação, sonolência, sintomas extrapiramidais, discinesia tardia, toxicidade cardíaca e agranulocitose, muitas vezes são mais comuns e graves do que os atribuídos a analgésicos narcóticos, como a morfina. Devido à falta de dados de suporte da atividade analgésica e as reações adversas associadas com fenotiazinas, o uso desses agentes no tratamento da dor deve ser desencorajado.** O uso profilático de fenotiazina para êmese (vômito) induzida por analgésicos narcóticos também é, na maioria dos casos, uma **prática questionável**⁹.

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

Levomepromazina (Levoprome®) não está mais disponível nos Estados Unidos¹⁰.

6. Qual são os efeitos colaterais e os riscos associados ao medicamento³?

Com doses mais baixas:

Distúrbios neurovegetativos: - Hipotensão ortostática; - Efeitos anticolinérgicos como secura da boca, constipação e até íleo paralytico, distúrbios de acomodação visuais e risco de retenção urinária.

Alterações neuropsíquicas: - Sedação ou sonolência, mais marcante no início do tratamento;
- Indiferença, reações de ansiedade e variação do estado de humor.

Com doses mais elevadas:

Discinesias precoces (torcicolos espasmódicos, crises oculógiras, trismo);

⁹ McGee JL, Alexander MR. Phenothiazine analgesia--fact or fantasy? Am J Hosp Pharm. 1979 May;36(5):633-40.

¹⁰ Disponível em: <http://www-thomsonhc-com.ez1.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.IntermediateToDocumentPrintLink> [Acesso: 09/01/2012].



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

Síndrome extrapiramidal: - acinética, com ou sem hipertonia, e que cedem parcialmente com antiparkinsonianos anticolinérgicos; - hiperkinético-hipertônica, excito-motora; - acatisia.

Discinesias tardias, que sobrevêm de tratamentos prolongados. As discinesias tardias às vezes surgem após a interrupção do neuroléptico e desaparecem quando da reintrodução ou do aumento da posologia. Os antiparkinsonianos anticolinérgicos ficam sem ação ou podem provocar piora do quadro.

Alterações endócrinas e metabólicas: - Hiperprolactinemia: amenorreia, galactorreia, ginecomastia, impotência, frigidez; - Irregularidade no controle térmico; - Ganho de peso; - Hiperglicemia, alteração de tolerância à glicose.

Raramente e dose-dependente:

Distúrbios cardíacos: - Prolongamento do intervalo QT; - Casos muito raros de torsades de pointes relatados. - Houve relatos isolados de morte súbita, com possíveis causas de origem cardíaca (vide Advertências e Precauções), assim como casos inexplicáveis de morte súbita, em pacientes recebendo neurolépticos fenotiazínicos. Mais raramente e não dose-dependente: Alterações cutâneas: - Reações cutâneas alérgicas; - Fotossensibilização. Alterações hematológicas: - Agranulocitose excepcional: recomenda-se a realização de hemogramas regularmente; - Leucopenia. Alterações oftalmológicas: - Depósitos acastanhados no segmento anterior do olho devido ao acúmulo do medicamento, em geral sem alterar a visão.

Outros problemas observados: -

Positivização dos anticorpos antinucleares sem lúpus eritematoso clínico; - Possibilidade de icterícia colestática; - Síndrome maligna dos neurolépticos (vide Advertências e Precauções). - Foram relatados casos muito raros de enterocolite necrosante, a qual pode ser fatal, em pacientes tratados com levomepromazina. Priapismo também foi relatado muito raramente. Casos de tromboembolismo venoso, incluindo casos de embolismo pulmonar, algumas vezes fatal, e casos de trombose venosa profunda, foram reportados com medicamentos antipsicóticos. - Intolerância à glicose, hiperglicemia. Distúrbios do sistema nervoso: - Estado de confusão, delírio e convulsão. Distúrbios hepatobiliares: - Lesões hepáticas mistas



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

hepatocelulares e colestáticas. Distúrbios do metabolismo e da nutrição: - Hiponatremia e Síndrome da Secreção Inapropriada do Hormônio Antidiurético (SIADH).

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

Contra-indicações

Absolutas:

- hipersensibilidade à levomepromazina e aos demais componentes do produto;
- risco de glaucoma de ângulo-fechado;
- risco de retenção urinária ligada a distúrbios uretroprostáticos;
- antecedentes de agranulocitose;
- agonistas dopaminérgicos (amantadina, apomorfina, bromocriptina, cabergolina, entacapone, lisurida, pramipexol, ropinirol, pergolida, piribedil, quinagolida), com exceção no caso de pacientes parkinsonianos; medicamentos para *torsades de pointes* (sultoprida): ver item "Interações medicamentosas";
- hipersensibilidade ou intolerância ao glúten, devido à presença de amido de milho (glúten).

Relativas:

- amamentação;
- álcool; levodopa; agonistas dopaminérgicos (amantadina, apomorfina, bromocriptina, cabergolina, entacapone, lisurida, pergolida, piribedil, pramipexol, quinagolida, ropinirol), em parkinsonianos; medicamentos para *torsades de pointes*; antiarrítmicos da classe Ia (quinidina, hidroquinidina, disopiramida); antiarrítmicos da classe III (amiodarona, dofetilide, ibutilida, sotalol); certos neurolépticos: fenotiazínicos (clorpromazina, ciamemazina, tioridazina), benzamidas (amisulprida, sulpirida, tiaprida), butirofenonas (droperidol, aloperidol), outros neurolépticos (pimozida) e outros semelhantes;



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

bepridil, cisaprida, difemanil, eritromicina IV, mizolastina, vincamina IV, halofantrine, pentamidina, moxifloxacina, esparfloxacina (ver item "Interações medicamentosas").

Advertências

Acidente vascular cerebral: Em estudos clínicos randomizados versus placebo realizados em uma população de pacientes idosos com demência e tratados com certas drogas antipsicóticas atípicas, **foi observado um aumento de três vezes no risco de eventos cerebrovasculares.**

Todo paciente deve ser informado que o aparecimento de febre, angina e de outra infecção requer que o médico seja informado imediatamente e que o controle do hemograma seja feito rapidamente. Em caso de modificação espontânea do último resultado (hiperleucocitose, granulopenia), a administração do tratamento deverá ser interrompida.

Síndrome maligna: em caso de hipertermia inexplicável é imperativo suspender o tratamento.

ASSOCIAÇÕES CONTRA-INDICADAS:

- Agonistas dopaminérgicos (amantadina, apomorfina, bromocriptina, cabergolina, entacapone, lisurida, pergolida, piribedil, pramipexol, quinagolida, ropinirol) com a exceção para paciente parkinsoniano: antagonismo recíproco do agonista dopaminérgico e dos neurolépticos. Em caso de síndrome extrapiramidal induzida por neuroléptico, não deve ser tratado com agonista dopaminérgico, porém utilizar um anticolinérgico.
- Medicamentos que podem induzir *torsades de pointes*: antiarrítmicos da classe Ia (quinidina, hidroquinidina, disopiramida); antiarrítmicos da classe III (amiodarona, dofetilide, ibutilida, sotalol), certos neurolépticos: fenotiazínicos (clorpromazina, ciamemazina, tioridazina), benzamidas (amisulprida, sulpirida, tiaprida), butirofenonas (droperidol, aloperidol), outros neurolépticos (pimozida) e outros semelhantes: bepridil, cisaprida, difemanil, eritromicina IV, mizolastina, vincamina IV: risco aumentado dos distúrbios de ritmo ventricular, particularmente *torsades de pointes*.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

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

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

Alternativamente, o SUS disponibiliza os medicamentos: **carbonato de lítio, valproato de sódio ou ácido valproico, fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, cloridrato de amitriptilina, cloridrato de clomipramina, cloridrato de nortriptilina, fluoxetina, haloperidol, biperideno, clorpromazina, clonazepam, diazepam, midazolam, ácido acetilsalicílico, dipirona sódica, paracetamol, ibuprofeno, dexametasona, prednisona, fosfato sódico de prednisolona**, no âmbito 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 CIB¹¹.**

O SUS também oferece tratamento medicamentoso por meio do **Componente Especializado da Assistência Farmacêutica – CEAF**, o qual busca prover a integralidade de tratamento no âmbito do sistema. Esse Componente é regulamentado pela Portaria **Nº 1.554 de 30 de agosto de 2013**.

O acesso ao CEAF se dá através de abertura de processo de solicitação de medicamento, devendo o paciente ou, na sua impossibilidade, o seu cuidador, dirigir-se ao Centro de Custo para este Componente, ao qual o município onde reside está vinculado. Quando o paciente se enquadra no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, é emitido

¹¹ Comissões Intergestores Bipartite (CIB), são instâncias colegiadas integradas por representantes das Secretarias Estaduais de Saúde e das Secretarias Municipais de Saúde, responsáveis pela pactuação do financiamento e resolução de outras questões pertinentes à gestão no âmbito estadual.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

um laudo de APAC (Autorização de Procedimentos Ambulatoriais de Alta Complexidade/Custo). Através deste laudo, o Ministério da Saúde é notificado da solicitação. Se um paciente recebe o fármaco pela via ação judicial, a APAC não pode ser emitida e consequentemente o Estado passa a adquirir um medicamento que não é de sua competência.

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas¹² para tratamento de **Esquizofrenia** (CID's 10: F20.0 - Esquizofrenia paranoide, F20.1 - Esquizofrenia hebefrênica, F20.2 - Esquizofrenia catatônica, F20.3 - Esquizofrenia indiferenciada, F20.4 - Depressão pós-esquizofrênica, F20.5 - Esquizofrenia residual, F20.6 - Esquizofrenia simples, F20.8 - Outras esquizofrenias) está regulamentado por meio da **Portaria SAS/MS nº 364 – 09/04/2013**, onde são disponibilizados os medicamentos **risperidona**: comprimidos de 1, 2 e 3 mg; **quetiapina**: comprimidos de 25, 100, 200 e 300 mg; **ziprasidona**: cápsulas de 40 e 80 mg; **olanzapina**: comprimidos de 5 e 10 mg (pertencentes ao Grupo 1B, cabendo à União apenas o financiamento, sendo das Secretarias Estaduais de Saúde – SES a responsabilidade pela aquisição e dispensação destes medicamentos à população); **clozapina**: comprimidos de 25 e 100 mg (pertencente ao Grupo 1A, sendo o financiamento, aquisição e distribuição aos Estados de responsabilidade da União, cabendo aos Estados a dispensação destes medicamentos à população); **clorpromazina**: comprimidos de 25 e 100 mg; solução oral de 40 mg/ml; **haloperidol**: comprimido de 1 e 5 mg solução oral 2 mg/ml; e **decanoato de haloperidol**: solução injetável 50 mg/ml, (disponíveis por meio do CBAF).

Para o tratamento da **Dor Crônica** (CID 10: R52.1 - Dor crônica intratável; e R52.2 - Outra dor crônica) o SUS oferece tratamento medicamentoso por meio do CEAF. Os medicamentos disponibilizados são: **fosfato de codeína, metadona, gabapentina e sulfato de morfina** que pertencem ao Grupo 2 cujo financiamento, aquisição e dispensação destes medicamentos à população é de responsabilidade das Secretarias de Estado da Saúde – SES. O Protocolo Clínico¹³ onde se observa as diretrizes terapêuticas de tratamentos da Dor

¹² _____. Assistência Farmacêutica. Protocolos Clínicos. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pcdt_esquizofrenia_2013.pdf [Acesso: 17/04/2013].

¹³ BRASIL. Ministério da Saúde – MS. Portal da Saúde. Protocolos Clínicos. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pt_sas_1083_dor_cronica_2012.pdf [Acesso: 17/04/2013].



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

Crônica está regulamentado por meio da **Portaria SAS/MS nº 1083, de 02 de outubro de 2012**. O SUS oferece para o alívio da dor, ainda, os medicamentos analgésicos (**dipirona sódica e paracetamol**), anti-inflamatórios (**ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, dexametasona, prednisona e fosfato sódico de prednisolona**), antidepressivos (**cloridrato de amitriptilina, nortriptilina, clomipramina e fluoxetina**) e antiepiléticos (**ácido valproílico, fenitoína e carbamazepina**), por meio do CBAF.

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.