



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

Nota Técnica N° 126 /2012

Brasília, maio de 2012.

Princípio Ativo: **mirtazapina.**

Nomes Comerciais¹: **Remeron Soltab®**, **Menelat®**, **Razapina®**.

Medicamento de Referência: Remeron Soltab®.

Medicamentos Similares: Menelat®, Razapina®.

Medicamentos Genéricos: mirtazapina.

Sumário

- | | |
|---|---|
| 1. O que é a mirtazapina? | 2 |
| 2. O medicamento possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA? Para qual finalidade?..... | 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 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

- | | | |
|----|---|---|
| 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? | 3 |
| 5. | Quais foram os alertas sanitários emitidos para a mirtazapina? | 4 |
| 6. | Quais são os efeitos colaterais e os riscos associados ao medicamento?..... | 5 |
| 7. | O que o SUS oferece para as doenças tratadas pelo medicamento? | 6 |

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 mirtazapina?

A mirtazapina é a substância ativa dos medicamentos com os nomes comerciais acima expostos. É um medicamento pertencente à classe dos antidepressivos.

A mirtazapina é um antagonista alfa-2 de ação pré-sináptica central, que aumenta a neurotransmissão central noradrenérgica e serotonérgica. Esse aumento é especificamente mediado pelos receptores 5-HT1, porque os receptores 5-HT2 e 5-HT3 são bloqueados pela mirtazapina. Sua forma de apresentação é em comprimido de 15mg, 30mg e 45mg.

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

Sim, possui registro. Os usos aprovados pela ANVISA são:



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

1. Tratamento de estados depressivos, tais como síndromes depressivas, depressão reativa, doença maníaco-depressiva bipolar, depressão associada com ansiedade, melancolia.

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 informações na página eletrônica da ANVISA², o medicamento **possui** preço registrado na CMED^{3,4}.

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

² ANVISA. Disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/home>.

³ANVISA. Disponível em:
http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/anvisa/home/ut/p/c5/04_SB8K8xLLM9MSSzPy8xBz9CP0os3hnd0cPE3MfAwMDMydnA093Uz8z00B_AwN_Q6B8pFm8AQ7gaEBAdzJlPjwqjC DyeMz388jPTdUvyI0wyDlxVAQq7-yfGA!!/?1dm&urle=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.

⁴ ANVISA. Disponível em:<
http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/61b903004745787285b7d53fb4c6735/Lista_conformidade_020512.pdf?MOD=AJPERES>. Acesso em: 14/05/2012.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

Revisão sistemática realizada por Norio et al., 2011, comparou o uso da mirtazapina com outros agentes antidepressivos para o tratamento da depressão. Este estudo relata que quando a mirtazapina foi comparada com antidepressivos tricíclicos (**amitriptilina***, **clomipramina*** e **nortriptilina***), não houve evidências robustas para detectar uma diferença entre eles em termos do resultado de resposta em duas semanas e no final da fase aguda do tratamento. Nenhuma heterogeneidade substancial foi observada. Além disso, não existem evidências robustas para detectar uma diferença entre a mirtazapina e os antidepressivos tricíclicos em termos de desenvolvimento de eventos adversos durante o tratamento de fase aguda. Em termos de tolerabilidade, mirtazapina não foi estatisticamente significante superior ou inferior a outros antidepressivos.

Devido à atividade antagonista nos receptores histaminérgicos H1 da mirtazapina, esta pode trazer efeitos como sonolência, sedação, boca seca e um aumento do apetite e do peso corporal. Estes efeitos secundários podem resultar em um abandono dos participantes tratados com mirtazapina. Aproximadamente 70% dos participantes tratados com mirtazapina experimentaram pelo menos um evento adverso durante os ensaios; boca seca, aumento de peso, sonolência ou apetite, fadiga e dores de cabeça foram os mais freqüentemente observados. Em comparação com ISRS (inibidores seletivos da recaptação da serotonina), o tratamento com mirtazapina foi significativamente mais propenso a causar o desenvolvimento de boca seca, ganho de peso ou apetite aumentado, fadiga e sonolência.

Como a grande maioria dos estudos sobre a eficácia da mirtazapina é financiada pelos fabricantes, e, portanto, podem estar sujeitos a algum viés de patrocínio, futuros ensaios clínicos controlados sobre a eficácia da mirtazapina deverão ser financiados por organizações sem fins lucrativos.⁵

5. Quais foram os alertas sanitários emitidos para a mirtazapina?

⁵ Watanabe Norio, Omori Ichiro M, Nakagawa Atsuo, Cipriani Andrea, Barbui Corrado, Churchill Rachel, Furukawa Toshi A. Mirtazapine versus other antidepressive agents for depression.2011 Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 12, Art. No. CD006528. DOI: 10.1002/14651858.CD006528.pub12



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

A ANVISA alerta que após uma revisão dos resultados de estudos do uso de medicamentos antidepressivos em crianças parece sugerir um aumento do risco de pensamentos e ações suicidas em crianças usuárias de antidepressivo.⁶

O FDA (Food and Drug Administration) relata que várias publicações científicas recentes indicaram a possibilidade de um aumento do risco de comportamento suicida em adultos que estão sendo tratados com medicamentos antidepressivos.⁷

O comitê de reações adversas da Australia (Australian Adverse Drug Reactions Advisory Committee- ADRAC), destaca as reações adversas associadas ao medicamento antidepressivo mirtazapina. ADRAC recebeu um total de 253 reações adversas a medicamentos (RAM) associadas com a mirtazapina, incluindo relatórios potencialmente graves de **convulsões** ($n = 16$) e **discrasias sanguíneas** (15). Outras RAMs associadas à mirtazapina notificados ao ADRAC incluem edema ($n = 33$), ansiedade / agitação (24), mialgias / artralgias (24), sedação (23) e reações cutâneas (20). Além disso, um estudo de monitorização, realizado na Inglaterra, envolvendo mais de 13000 pacientes encontrou associado ao uso da mirtazapina sonolência / sedação e mal-estar / lassitude mais freqüentes em 5,8% e 2,8% dos pacientes, respectivamente. No entanto, apesar de identificados dois casos de discrasias sanguíneas neste estudo, não houve casos de convulsões.⁸

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

As reações adversas mais comuns que poderão ocorrer com o uso do medicamento são: aumento de apetite e de peso; sonolência/sedação, geralmente durante as primeiras semanas de tratamento (em geral, a diminuição da dose não reduz a sedação e pode comprometer a eficácia antidepressiva); dores de cabeça, tonturas, sonolência, mal-estar, secura da boca, inchaços, aumento da região das mamas em homens, dores nas

*Medicamento disponível no SUS.

⁶ ANVISA- Agencia Nacional De Vigilância Sanitária. **Inclusão de novas advertências na bula de medicamentos antidepressivos.** Alertas internacionais de farmacovigilância 2004 janeiro a março.

⁷ FDA-Food and Drug Administration. Mirtazapine (marketed as Remeron). 2007. Disponível em: <<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm126441.pdf>> Acesso em 20/01/2012.

⁸ WHO- World Health Organization. Mirtazapine. ADR update from Australia. No. 1, 2004. Disponível em:<http://www.who.int/medicines/publications/newsletter/en/news2004_1.pdf> Acesso em 20/01/2012.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

articulações, icterícia, queda da pressão arterial, visão turva. Raramente, podem ocorrer as seguintes reações adversas: mania; convulsões, tremores; edema e aumento de peso; depressão aguda da medula óssea (eosinofilia, granulocitopenia, agranulocitose, anemia aplástica e trombocitopenia); exantema. Muito raramente, podem ocorrer reações adversas como ideação e comportamento suicida.⁹

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 oferece os medicamentos **carbonato de lítio, valproato de sódio ou ácido valpróico** (estabilizador de humor), **carbamazepina** (anticonvulsivante) **cloridrato de amitriptilina, cloridrato de clomipramina, cloridrato de nortriptilina, fluoxetina** (antidepressivos); **haloperidol, biperideno e clorpromazina** (antipsicóticos), **clonazepam e diazepam** (ansiolíticos), por meio do **Componente Básico da Assistência Farmacêutica**, que é a primeira linha de cuidado medicamentoso do sistema. Esse Componente é regulamentado pela Portaria GM/MS 1.555, de 30 de julho de 2013¹⁰. Segundo tal norma, editada em consenso por todos os entes políticos da federação, cabe à União, aos Estados e aos Municípios o financiamento conjunto dos medicamentos fornecidos pelo referido componente, e de acordo com Art. 9º, 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 do Componente Básico da Assistência Farmacêutica, constantes dos Anexos I e IV da RENAME vigente, conforme pactuação nas respectivas CIB.

Ressalte-se apenas a regra excepcional que estabelece financiamento e aquisição centralizada pela União de alguns medicamentos: são eles: insulina humana NPH, insulina humana regular, acetato de medroxiprogesterona, norestíterona + estradiol, etinilestradiol +

⁹ ANVISA. Bulário Eletrônico. Disponível em: <<http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/26614-1-0.PDF>>. Acesso em 14/06/2012.

¹⁰ Disponível em:<http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/portaria_cba_f_nova.pdf>. Acesso em 01/08/2013



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

levonorgestrel, levonorgestrel, norestíterona, diafragma, dispositivo intra-uterino e preservativo masculino.