Nota Técnica CAF nº05, de 15 de setembro de 2017

Assunto: Opção terapêutica em substituição a LINEZOLIDA 600 MG (POR COMPRIMIDO) em caráter temporário devido a mudança da unidade fabril do fabricante

Destinatário:

- Farmácias de Medicamentos Especializados (FME)
- Profissionais avaliadores/autorizadores das FME
- Centros de Referência em Fibrose Cística
- Médicos
- Usuários do Sistema Único de Saúde (SUS)

Em julho de 2017 os Laboratórios Pfizer Ltda informaram a Coordenadoria de Assistência Farmacêutica que o medicamento LINEZOLIDA 600 MG (POR COMPRIMIDO) – NOME COMERCIAL ZYVOX® passará por um período de desabastecimento devido à mudança na unidade fabril, com previsão para normalização da comercialização em 02/2018 (anexo 01). Devido a esta intercorrência, houve cancelamento da ata de registro de preços P097/2016.

No país há apenas mais duas fabricantes do medicamento com registro ativo junto a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e preço CMED , a GLENMARK FARMACÊUTICA LTDA e WYETH INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA
Conforme consulta realizada em 01/09/2017, a empresa GLENMARK aguarda a finalização da fabricação (em planta fabril na Índia) e liberação do medicamento para importação pela ANVISA, não havendo previsão exata para início da comercialização no Brasil (anexo 02) e o Laboratório WYETH informa que a apresentação genérica do medicamento ainda não foi lançada no mercado (anexo 3).

Visando garantir a continuidade do tratamento dos pacientes portadores de Fibrose Cística no Estado de São Paulo, na situação de desabastecimento do medicamento LINEZOLIDA 600 MG (POR COMPRIMIDO) no mercado brasileiro, foi solicitada a Coordenação Estadual do Programa Nacional de Triagem Neonatal, juntamente com o Grupo Técnico de Fibrose Cística do Estado de São Paulo, a recomendação de opções terapêuticas, em caráter temporário, em substituição a LINEZOLIDA 600 MG (POR COMPRIMIDO).

Assim, conforme Informação Técnica CPS/Assistencia Farmacêutica nº 255/2017 (anexo 04), serão ofertados no âmbito do Sistema Único de Saúde, como opção terapêutica a LINEZOLIDA 600 MG (POR COMPRIMIDO), os seguintes medicamentos:

- rifampicina 300 mg (por cápsula);
- rifampicina 20 mg/ml (suspensão oral, frasco com 50 ml)
- sulfametoxazol 400 mg + trimetoprima 80 mg (por comprimido)
- sulfametoxazol 200 mg + trimetoprima 40 mg, por 5 ml (susp. oral, frasco com 100mL).

Deverá ser considerada a prescrição e a dispensação associada dos medicamentos, nas seguintes posologias:

Para crianças e adolescentes, com peso inferior a 40 Kg

Antibióticos associados	Posologia	Tempo de tratamento
rifampicina	15mg/Kg/dia, por via oral, divididos em 2 doses, a serem administradas de 12 em 12 horas	3 a 4 semanas
sulfametoxazol + trimetoprima	40mg/kg/dia + 8mg/kg/dia, por via oral, divididos em 2 doses, a serem administradas de 12 em 12 horas	3 a 4 semanas
Este tratamento poderá ser repetido a cada 3 meses, a depender da decisão de cada Centro de Referência em Fibrose Cística		

Para Adultos

Antibióticos associados	Posologia	Tempo de tratamento
rifampicina	300mg/dia, por via oral, divididos em duas doses, a serem administradas de 12 em 12 horas	3 a 4 semanas
sulfametoxazol + trimetoprima	1.600mg/dia + 320/dia, por via oral, divididos em duas doses, a serem administradas de 12 em 12 horas	3 a 4 semanas
Este tratamento poderá ser repetido a cada 3 meses, a depender da decisão de cada Centro de Referência em Fibrose Cística		

Na indisponibilidade de alguma das apresentações farmacêuticas (cápsulas/solução oral), respeitando a posologia prescrita pelo médico, a farmácia deverá intermediar junto ao médico prescritor para adequação da apresentação farmacêutica disponível.

Os documentos necessários para dispensação dos medicamentos serão publicados no Guia de Orientações sobre Medicamentos até dia 19/09/2017.

Os medicamentos rifampicina 300 mg (por comprimido), rifampicina 20 mg/ml (solução oral, frasco com 50 ml), sulfametoxazol 400 mg + trimetoprima 80 mg (por comprimido) e sulfametoxazol 200 mg + trimetoprima 40 mg, por 5 ml (suspensão oral, frasco com 100mL) estarão disponíveis para dispensação nas Farmácias de Medicamentos Especializados (FME) a partir de 25 de setembro de 2017.

As FME receberão um estoque estratégico do medicamento rifampicina o qual só será reposto mediante envio de lista de pacientes justificando a utilização do mesmo, assim deverão ser enviados para o e-mail: assistenciafarmaceutica@saude.sp.gov.br o nome completo do paciente; número do cartão do SUS; posologia e CID para que seja realizado o monitoramento do estoque e novas reposições.

O medicamento sulfametoxazol + trimetoprima será reposto conforme solicitação no sistema Farmanet.

Esta Nota Técnica entra em vigor na data de sua publicação.

Referências Bibliográficas: Não se aplica.

Karina de Oliveira Fatel Martins
Assistente Técnico III
Coordenadoria de Assistência Farmacêutica
Secretaria do Estado da Saúde de São Paulo

Simone Norika Kuriyama Loeve
Agente Técnico de Assistência à Saúde
Coordenadoria de Assistência Farmacêutica
Secretaria do Estado da Saúde de São Paulo

Alexandra Mariano Fidêncio Casarini
Diretor Técnico de Saúde III
Coordenadoria de Assistência Farmacêutica
Secretaria do Estado da Saúde de São Paulo

De acordo,

Dr. Victor Hugo Costa Travassos da Rosa
Coordenador
Coordenadoria de Assistência Farmacêutica
Secretaria do Estado da Saúde de São Paulo

Anexo 1: Carta de informação do desabastecimento temporário - Pfizer

Laboratórios Pfizer Ltda.
Rua Alexandre Dumas, 1860
04717-904 - São Paulo - SP
Tel.: (11) 5185-8500/ 0800-167575
Fax: (11) 5185-8520
www.pfizer.com.br

Divisão Comercial

São Paulo, 7 de julho de 2017.

Prezado (a) Sr (a),

Em conformidade com a Resolução RDC nº18 de 04 de Abril de 2014, estabelecida pela Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitaria), a Pfizer informa, a quem possa interessar, que em 16 de maio de 2017 comunicou ao órgão citado que o medicamento **Zyvox® (linezolida) - comprimidos revestidos** passará por um desabastecimento temporário a partir de Julho de 2017, devido a mudança de sua unidade fabril. A previsão de normalização é Fevereiro de 2018.

Como parte de seu compromisso com a classe médica e pacientes, ressaltamos que há no mercado opções terapêuticas ao **Zyvox® (linezolida) - comprimidos revestidos** que podem ser indicadas após avaliação individualizada do médico.

A Pfizer lamenta eventuais transtornos que essa situação possa causar e informa que fará o possível para que o abastecimento seja normalizado o quanto antes.

Em caso de dúvidas, pedimos a gentileza de entrar em contato com o Fale Pfizer através do 0800-7701575.

Hérica Giacomini
Coordenadora de Adm. Vendas

Anexo 2: Carta de informação Glenmark

À
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE SÃO PAULO

Ref. : Comercialização de LINEZOLIDA

Prezados Senhores,

A Glenmark Farmacêutica Ltda., inscrita sob CNPJ nº 44.363.661/0001-57, localizada na Rua Gomes de Carvalho, 1195 – Vila Olímpia/SP, vem por meio deste, comunicar que obteve aprovação do registro, pela Agência Nacional da Vigilância Sanitária - ANVISA, do produto Linezolida na apresentação comprimido revestido de 600mg, em 26 de dezembro de 2016, registrado sob nº 1.1013.0280.001-8.

No momento, a Glenmark Brasil aguarda a finalização da fabricação e liberação do produto para importação.

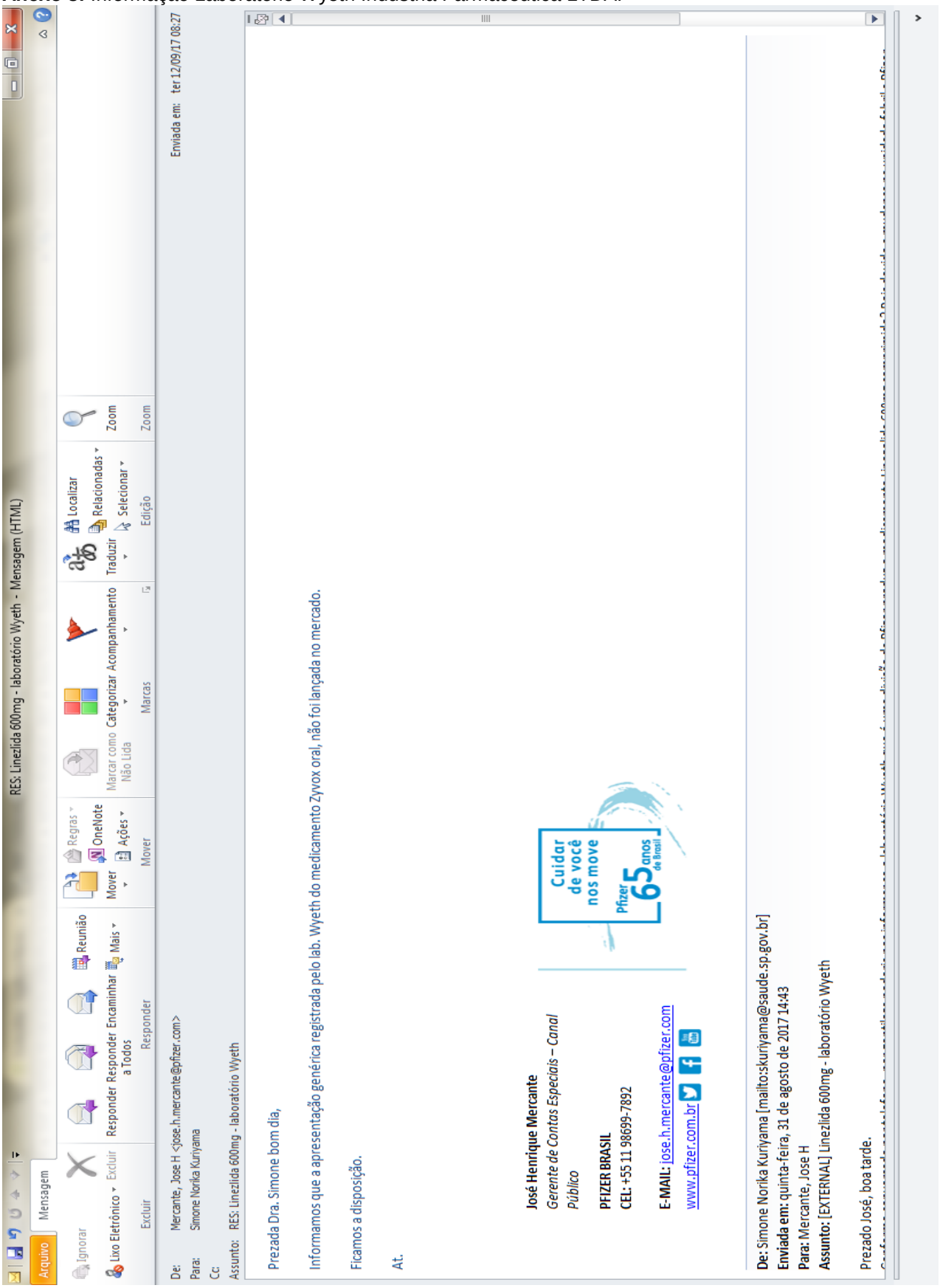
Não há previsão exata para o início da comercialização no Brasil, mas tão breve comunicará a todos os clientes e parceiros assim que a obter.

Sem mais.

Atenciosamente,
Glenmark Farmacêutica Ltda.

Glenmark Farmacêutica Ltda.
CNPJ 44.363.661/0001-57 - Rua Gomes de Carvalho, 1195, Vila Olímpia - CEP: 04547-004, São Paulo, SP, Brasil
CNPJ 44.363.661/0005-80 - Rua Edgar Marchiori, 255 – Distrito Industrial - CEP 13280-000, Vinhedo/SP, Brasil
Tel: 55 11 5504-2700 Fax: 55 11 5504-2717 Web: www.glenmarkpharma.com

Anexo 3: Informação Laboratório Wyeth Indústria Farmacêutica LTDA.



RES: Linezlida 600mg - laboratório Wyeth - Mensagem (HTML)

Arquivo | Mensagem

Ignorar | Lixo Eletrônico | Excluir — Excluir

Responder | Responder a Todos | Encaminhar | Reunião | Mais — Responder

Mover | Regras | OneNote | Ações — Mover

Marcar como Não Lida | Categorizar | Acompanhamento — Marcas

Traduzir | Localizar | Relacionadas | Selecionar — Edição

Zoom — Zoom

De: Mercante, Jose H <jose.h.mercante@pfizer.com>
Para: Simone Norika Kuriyama
Cc:
Assunto: RES: Linezlida 600mg - laboratório Wyeth

Enviada em: ter 12/09/17 08:27

Prezada Dra. Simone bom dia,

Informamos que a apresentação genérica registrada pelo lab. Wyeth do medicamento Zyvox oral, não foi lançada no mercado.

Ficamos a disposição.

At.

José Henrique Mercante
Gerente de Contas Especiais – Canal Público
PFIZER BRASIL
CEL: +55 11 98699-7892
E-MAIL: jose.h.mercante@pfizer.com
www.pfizer.com.br

Cuidar de você nos move
Pfizer 65 anos de Brasil

De: Simone Norika Kuriyama [mailto:skuriyama@saude.sp.gov.br]
Enviada em: quinta-feira, 31 de agosto de 2017 14:43
Para: Mercante, Jose H
Assunto: [EXTERNAL] Linezlida 600mg - laboratório Wyeth

Prezado José, boa tarde.

Anexo 4: Informação técnica CPS/Assistência Farmacêutica nº 255/2017

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
COORDENADORIA DE PLANEJAMENTO EM SAÚDE
GRUPO TÉCNICO DE AÇÕES ESTRATÉGICAS – GTAE

Coordenação estadual do Programa nacional de triagem neonatal
Coordenação Estadual do Projeto de Implantação do Programa de Atenção Integral a Pessoa com Doença Rara de São Paulo

São Paulo, 4 de setembro de 2017.

Informação Técnica CPS /Assistência Farmacêutica nº 255/2017

Assunto: Falta temporária da LINEZOLIDA - O antibiótico que é a primeira opção terapêutica para tratamento oral, para a bactéria *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina em Fibrose Cística e a orientação para dispensa pelas Farmácias de Medica mentos Especiais da SESSP de uma segunda opção terapêutica para esse mesmo agente infeccioso, também em caráter temporário, em substituição a LINEZOLIDA.

Antecedentes que qualificam essa Informação Técnica

- ✓ A **Portaria GM/MS nº 822, de 06 de junho de 2001**, publicada no DOU de 07 de junho de 2001, instituiu no âmbito do Sistema Único de Saúde, o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN). O estado de São Paulo é aderente ao PNT, desde 2001;
- ✓ **A Resolução SS nº 23, de 03 de fevereiro de 2010**, que estabeleceu a **implantação do Programa de Triagem Neonatal Fase III**, em todos os estabelecimentos de Saúde, da Rede Privada, Filantrópica e do Sistema Único de Saúde **no Estado de São Paulo**;
- ✓ **Resolução SS - 198, de 1-10-2010,** que estabeleceu os Centros Especializados de Referência de Fibrose Cística (CERFC) para o diagnóstico, seguimento e acompanhamento das crianças selecionadas pelo Programa Nacional de Triagem Neonatal do Sistema Único de Saúde no Estado de São Paulo, como suspeitas de terem Fibrose Cística (FC);
- ✓ **Resolução SS 75, de 29-07-2015,** que alterou o Anexo I, do artigo 1º, da que indica o rol de Centros Especializados de Referência de Fibrose Cística - CERFC, incluindo a Faculdade de Medicina do ABC;
- ✓ **Resolução SS – 39, de 3-5-2016**, que estabeleceu o Centro Especializado de Referência de Fibrose Cística Adulto - CERFC – Adulto, para o diagnóstico tardio de Fibrose Cística – FC, e seguimento e acompanhamento dos pacientes selecionados pelo Programa Nacional de Triagem Neonatal do Sistema Único de Saúde na idade adulta no Estado de São Paulo;
- ✓ **Portaria SAS/MS nº 224, de 10 de maio de 2010**, aprovou "Protocolo Clínicas e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) – Fibrose Cística (FC) – Manifestações Pulmonares e "Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas / Fibrose Cística – Insuficiência Pancreática";
- ✓ **Consulta Pública CONITEC nº 3, de 21 de fevereiro de 2017** com uma nova proposta de atualização do Protocolo Clínica e Diretriz Terapêuticas de Fibrose Cística – Manifestações Pulmonares;

- ✓ **Resolução SS – 49, de 22-5-2015,** que Instituiu o Grupo de Trabalho para a atualização do Protocolo de Diretrizes do Diagnóstico, Seguimento e Acompanhamento de Pessoas com Fibrose Císticas – Fase III do Programa Nacional de Triagem Neonatal;
- ✓ **Resolução SS nº 73, de 29 de junho de 2015** que aprovou o novo "Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para FC" e o implantou na rede assistencial do Sistema Único de Saúde do Estado de São Paulo – SUS/SP;

Fibrose Cística no estado de São Paulo

A FC é uma patologia complexa crônica, congênita, genética e incurável, cujos doentes necessitam de assistência em Saúde, desde o momento do diagnóstico, até o fim de suas vidas, cujo principal método de diagnóstico, em nosso meio é a Triagem Neonatal - Teste do Pezinho.

A SESSP dispõe de uma rede de assistência capacitada e habilitada para seguimento e acompanhamento dos pacientes por equipes multiprofissionais, que contemplem a assistência de todas as etapas de evolução dessa doença.

Temos 8 Centros especializados de Referência para FC (CERFC) para tratamento, seguimento e acompanhamento de crianças com FC e o Primeiro Centro Especializado de Referência de Fibrose Cística Adulto do Brasil, para o diagnóstico, seguimento e acompanhamento das pessoas com FC desde o diagnóstico do Teste do Pezinho até a idade adulta.

Os CERFCs são equipamentos da rede assistencial complementar da Triagem Neonatal, existentes ou não junto ao Serviço de Referência de Triagem Neonatal (Laboratório do Teste do Pezinho), que têm como objetivo dar suporte ao tratamento e efetuar investigações diagnósticas específicas para Fibrose Cística.

Desde janeiro de 2010 o estado de São Paulo realiza o *screening* para FC no Teste do Pezinho. A incidência dessa doença varia de acordo com a etnia, sendo mais comum em caucasianos. No estado de São Paulo a incidência é de **1: 16.588 nascidos vivos**, tendo como referência o número total de Teste do Pezinho realizados nos primeiros 5 anos desse programa e número total de diagnósticos de FC realizados, no mesmo período. Para prestamos assistência às crianças temos habilitados no estado de São Paulo: o Ambulatório de Especialidades da Fundação do ABC e o Centro Hospitalar do Município de Santo André da Faculdade de Medicina do ABC; Hospital de Base – Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto de São Paulo; Hospital das Clínicas - Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas; Hospital das Clínicas – Universidade de São Paulo - Faculdade de Medicina-Instituto da Criança; Hospital das Clínicas - Universidade Estadual Júlio de Mesquita Filho - Faculdade de Medicina de Botucatu; Hospital das Clínicas - Universidade de São Paulo - Faculdade de

Medicina de Ribeirão Preto; Hospital São Paulo - Universidade Federal do Estado de São Paulo – Escola Paulista de Medicina; Hospital Central da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de São Paulo – Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Para prestamos assistência aos adultos temos habilitado no estado de São Paulo: Hospital das Clínicas – Universidade de São Paulo – Faculdade de Medicina – Departamento de Pneumologia.

A expectativa de vida das pessoas com FC, na sua forma clássica, aquela cujos sinais e sintomas se manifestam na primeira infância ou cujo diagnóstico é feito pela TNN e são tratados adequadamente, é hoje de 37 anos (35 a 39 anos) para mulheres e 40 anos (39 a 42 anos) para os homens. Manter a qualidade da assistência às pessoas com FC, em todas as fases da doença, respeitando o crescimento e o desenvovimento dessas pessoas, cuidando da integralidade de suas necessidades, é o principal objetivo da atual ampliação do programa da TNN – FC SP.

Desde fevereiro de 2010 até dezembro de 2016 a TNN SP realizou 227 novos diagnósticos de FC. Atualmente temos 340 crianças, adolescente e adulto jovens, em seguimento acompanhamento com FC nos CERFC infantil SP e 96 adultos vivos, em seguimento e acompanhamento no CERFC Adulto.

Apesar dos avanços no conhecimento da doença, ainda não existe tratamento específico para a FC. Mas, é possível aumentar a sobrevida das pessoas FC e diminuir a morbidade e a mortalidade precoce dessa patologia, estabelecendo um programa de tratamento vigoro e contínuo, visando à profilaxia das infecções e das complicações.

O trato respiratório em pacientes com FC é, desde o início, frequentemente colonizado por *S. aureus*, o uso de antibióticos para erradicar essa bactéria traz benefícios indiscutíveis, para atingirmos os objetivos, acima expostos.

A prescrição dos antibióticos baseia-se nas definições das múltiplas culturas dos agentes bacterianos que causam colonização crônica e ou infecção, quando existirem exacerbações das manifestações pulmonares.

O *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina e a FC

A colonização pulmonar bacteriana é a principal causa de morbidade e mortalidade pessoas com Fibrose Cística (FC). Patógenos como *Staphylococcus aureus* e a *Pseudomonas aeruginosa* são muito bem adaptados ao ambiente pulmonar dessas pessoas e podem persistir por anos, no mesmo paciente. Para piorar esse panorama, observa-se um aumento da incidência de infecção por ***Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA)**.

O ***Staphylococcus aureus* resistente à meticilina**, geralmente referido pelas siglas **SARM** ou **MRSA** (do inglês *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*)

ou **ORSA** (do inglês *Oxacillin-resistant Staphylococcus aureus*), recebe também denominação, em inglês, **Multiple-resistant *Staphylococcus aureus***, é uma bactéria que se tornou resistente a vários antibióticos - primeiramente à penicilina, em 1947, e, logo depois, à meticilina.

A vancomicina e teicoplanina são antibióticos glicopéptidico(s) usados no tratamento de infecções do MRSA. Ambos as drogas tem uma absorção oral lenta, por isso são administradas endovenosamente. As infecções menos graves podem ser tratadas por antibióticos e uso oral, como: linezolida, rifampicina+ácidofusídico, pristinamicina, cotrimoxazol (trimetoprima+sulfametoxazol), doxiciclina, e clindamicina.

A FC dispõe de um REGISTRO NACIONAL há 10 anos, gerenciado pelo GRUPO BRASILEIRO DE ESTUDOS DE FC*, cujos membros do GT FC SESSP são integrantes, até o ano de 2015, temos 7,5% de pacientes FC, colonizados com MRSA. No estado de São Paulo são cerca de 70 pacientes FC– MRSA.

*Fonte: http://portalgbefc.org.br/.

Parecer final: A infecção crônica por *S. aureus* resistente à meticilina está associada a piores desfechos clínicos em pacientes com FC. Há relatos de tratamentos para erradicação do patógeno, utilizando combinações de drogas orais. A terapia combinada parece ter mais chance de sucesso do que a monoterapia.

Proposta terapêutica recomendada para ser dispensada na FME, na falta da LINEZOLIDA, como uma segunda opção terapêutica é a seguinte:

CRIANÇAS E ADOLESCENTES	**Posologia/peso menor que 40Kg**	Tempo de tratamento
RIFAMPICINA Solução oral	15 mg/Kg/dia VO Fracionada em 2 doses/dia a serem administradas de 12 /12 horas	3 a 4 semanas
SULFAMETOXAZOL – TRIMETOPRIMA comprimido	40 mg /Kg /dia+8mg /Kg/Dia VO Fracionada em 2 doses/dia a serem administradas de 12 / 12 horas	3 a 4 semanas
ADULTOS	**Posologia/peso maior que 40 Kg**	Tempo de tratamento
RIFAMPICINA Solução oral	300 mg dia VO de 12 /12 horas	3 a 4 semanas
SULFAMETOXAZOL – TRIMETOPRIMA comprimido	1600 mg/ dia+320mg/Dia VO de 12 / 12 horas	3 a 4 semanas

Referências bibliográficas

1. Athanazio RA, Silva Filho LVRF, Vergara AA, Ribeiro AF, Riedi CA, Procianoy EFA, Adde FV, Reis FJC, Ribeiro JD, Torres LA, Fuccio MB, Epifanio M, Firmida MC, Damaceno N, Ludwig-Neto N, Maróstica PJC, Rached SZ, Melo SFO; Grupo de Trabalho das Diretrizes Brasileiras de Diagnóstico e Tratamento da Fibrose Cística. J Bras Pneumol. 2017;43(3):219-245.

2. Muhlebach MS, et al. Microbiological efficacy of early MRSA treatment in cystic fibrosis in a randomised controlled trial. Thorax 2017, **72**:318–326.

Este tratamento poderá ser repetido a cada 3 meses há depender da decisão de cada CERFC.

Carmela Maggiuzzo Grindler

Coordenadora estadual do Programa Nacional de Triagem Neonatal do estado de São Paulo

cgrindler@saude.sp.gov.br
Fone (11) 3066 8001