

Nota Técnica sobre Lenalidomida

Elaborada pela Coordenação técnico-científica do
Conselho Federal de Farmácia

Lenalidomida é um medicamento com ação imunossupressora e indicado para o tratamento de pacientes acometidos por mieloma múltiplo, linfomas do tipo não Hodgkin, anemia dependente de transfusão em decorrência de síndrome mielodisplásica, entre outros usos¹. Lenalidomida possui estrutura análoga à talidomida, que também tem sido utilizada para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo^{2,3}. Um fato importante a ser ressaltado é que a lenalidomida, do mesmo modo que a talidomida, possui efeitos teratogênicos sobre o feto¹.

Após a manifestação de interesse de uma indústria farmacêutica para registrar a lenalidomida no Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa)⁴, entre os dias 20 e 29 de setembro deste ano (2017), disponibilizou para consulta pública a norma técnica referente à elaboração de regras para a regulamentação do uso deste medicamento no Brasil.

Foram então publicadas hoje, dia 12 de dezembro de 2017, no Diário Oficial da União, as resoluções de diretoria colegiada (RDC) de nº 192⁵ e 191⁶ de 11 de dezembro de 2017. A RDC 192/2017 da Anvisa acrescenta a lenalidomida à lista C3 (lista de medicamentos imunossupressores sujeitos a controle especial), e a RDC 191/2017 regulamenta o controle e o uso deste medicamento no Brasil.

Conforme o Art. 1º, §1º, incisos I e II da RDC 191/2017⁴, a lenalidomida e medicamentos que a contenham têm indicações terapêuticas autorizadas pela Anvisa para o tratamento de Mieloma Múltiplo Refratário/Recidivado (MMRR) com ao menos 1 (um) esquema prévio de tratamento; e para o tratamento de pacientes com anemia dependente de transfusão decorrente de Síndrome Mielodisplásica¹ (SMD) de risco baixo ou intermediário-1, associada à anormalidade citogenética de deleção 5q², com ou sem anormalidades citogenéticas adicionais. Qualquer nova indicação terapêutica

¹ A Síndrome Mielodisplásica (SMD) é um grupo heterogêneo de hematopatias que acomete sobretudo indivíduos idosos. A doença pode evoluir para leucemia mieloide aguda⁶.

² Para fins de diagnóstico, prognóstico, classificação, escolha de esquema terapêutico e acompanhamento, é de extrema importância o estudo das alterações cromossômicas na síndrome mielodisplásica. A deleção do braço longo do cromossoma 5 (del 5-q) é indicativo de melhor prognóstico para esta doença^{6,7}.

deste medicamento, no Brasil, levará à alteração do §1º, do Art. 1º, da RDC 192/2017 da Anvisa.

Seguem alguns pontos importantes sobre essa extensa norma regulatória da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (RDC nº 191/2017) no que se refere, particularmente, à fabricação, distribuição, comercialização, prescrição e dispensação da lenalidomida, que é um fármaco comprovadamente teratogênico¹, potencialmente tóxico (toxicidade hematológica de graus 3 ou 4, podendo ocasionar neutropenia e trombocitopenia como reações adversas)¹, além de ser passível de desencadear reações alérgicas graves e potencialmente fatais, como por exemplo, a Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), a Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) e a reação a medicamento com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS)¹:

1. Ficam vedados o fornecimento, a comercialização, a distribuição e a dispensação de medicamento à base de lenalidomida até a devida implementação, pelo detentor do registro, do respectivo programa de prevenção da gravidez (PPG) previamente aprovado pela Anvisa;
2. Também será proibida a manipulação de lenalidomida em farmácias com manipulação;
3. A produção de lenalidomida na indústria envolverá a obrigatoriedade do uso de equipamentos de proteção individual a fim de impedir que os trabalhadores sejam expostos a este fármaco, e o uso dos equipamentos envolvidos na fabricação do medicamento deverá ser monitorado em todas as suas etapas de produção. Será também proibida a presença de mulheres nas linhas de produção e fabricação deste medicamento, bem como em quaisquer outras etapas que impliquem no risco de exposição a este fármaco. Os distribuidores de lenalidomida deverão ser previamente qualificados pelo detentor do registro do medicamento quanto à sua regularidade sanitária, capacidade técnica e de segurança, para a distribuição deste medicamento, conforme as particularidades e necessidades do PPG previamente aprovado pela Anvisa;
4. Qualquer movimentação do fármaco lenalidomida, bem como de medicamento que o contenha, deverá ser realizada mediante emissão de nota fiscal ou documento equivalente mesmo quando esses produtos forem enviados para fins

- analíticos ou de pesquisa. A importação e a exportação de lenalidomida e dos medicamentos que a contenham deverá obedecer o disposto na Portaria 344/98 da SVS/MS;
5. Somente as unidades de saúde que tenham sido cadastradas pelo detentor do registro, e que estejam de acordo com os procedimentos estabelecidos no PPG previamente aprovado pela Anvisa, poderão dispensar medicamento à base de lenalidomida;
 6. Os prescritores de lenalidomida, bem como os pacientes que irão utilizar este medicamento, também deverão estar cadastrados pelo fabricante autorizado no Brasil e seguir os procedimentos estabelecidos no PPG previamente aprovado pela Anvisa. O detentor do registro do medicamento deverá manter os documentos que comprovem os cadastramentos de estabelecimentos, prescritores e pacientes, por 10 anos;
 7. Somente médicos previamente capacitados pelo detentor do registro do medicamento poderão prescrever lenalidomida;
 8. A prescrição de medicamento à base de lenalidomida deve ser realizada por meio de notificação de receita acompanhada do termo de responsabilidade e esclarecimento, sendo que os modelos da notificação de receita e do termo de responsabilidade e esclarecimento deverão ser previamente aprovados pela Anvisa, e serão disponibilizados aos prescritores pelo detentor do registro do medicamento;
 9. O detentor do registro do medicamento será o responsável por manter os registros e relatórios da entrega dos documentos relacionados à prescrição e mantê-los disponível de forma continuada à autoridade sanitária competente para fins de monitoramento e fiscalização;
 10. Devido aos efeitos teratogênicos, lenalidomida somente poderá ser prescrita a mulheres em idade fértil após avaliação médica onde seja excluída a possibilidade de gravidez. Após o início do tratamento, os testes para detecção de possível gravidez deverão ser realizados mensalmente. A cada prescrição, deverá ser arquivado no prontuário da paciente o teste com resultado negativo para gravidez;

11. A notificação de receita para a prescrição de medicamento que contenha lenalidomida terá a validade de 20 dias, a contar da data de sua prescrição, em todo o território nacional. Para mulheres com potencial de engravidar, a notificação de receita terá a validade de sete dias contados a partir da data da realização do teste de gravidez. A quantidade do medicamento a ser prescrito não poderá ser superior àquela necessária para um ciclo de tratamento, e não poderá também ultrapassar quantidade suficiente para 30 dias;
12. O detentor do registro do medicamento será o responsável por capacitar os farmacêuticos dos estabelecimentos dispensadores de acordo com os procedimentos estabelecidos no PPG previamente aprovado pela Anvisa. O farmacêutico deverá fornecer as devidas orientações ao paciente sobre o uso correto do medicamento, conforme a prescrição médica e considerando os riscos associados ao tratamento com medicamento à base de lenalidomida;
13. O farmacêutico deve certificar-se de que todos os formulários necessários para a dispensação estejam preenchidos e válidos. A primeira via da notificação de receita será devolvida ao paciente com o registro da dispensação e servirá como comprovante da entrega do medicamento. A segunda via deverá ser retida pelo estabelecimento dispensador. É proibido, sob qualquer forma ou pretexto, o fracionamento de medicamento à base de lenalidomida;
14. Como a dispensação de lenalidomida não ocorrerá em farmácias ou drogarias, a movimentação do estoque do medicamento deverá ser escriturada em livro de registro específico da lista C3 da Portaria 344/98 da SVS/MS. Esta escrituração também poderá ser feita nos livros de registro específico das listas C1 (outras substâncias sujeitas a controle especial), da lista C2 (retinoicas) ou da lista C5 (anabolizantes). As amostras que forem retidas e os padrões analíticos deverão ser escriturados no livro de registro específico próprio ou em livro de registro específico que esteja em uso, mas em páginas separadas deste. Os livros de registro específico deverão ser mantidos no estabelecimento dispensador por 10 anos, ao fim dos quais, poderão ser destruídos. O livro de registro específico da lista C3 poderá ser elaborado por meio informatizado desde que aprovado pela Autoridade Sanitária Competente, e deverá conter todos os campos exigidos no anexo XVIII da Portaria 344/98 da SVS/MS e deverão ser capazes de

armazenar os dados de acordo com os prazos determinados nos §§ 3º e 4º, do art. 32, da RDC 191/2017 da Anvisa;

15. As notificações de receita e o termo de responsabilidade e esclarecimento recebidos pelo estabelecimento dispensador, documentos que comprovam a dispensação de lenalidomida, deverão ser mantidos por 10 anos, ao fim dos quais, poderão se destruídos;
16. Os estabelecimentos que exercerem atividades de dispensação envolvendo lenalidomida deverão elaborar os Balanços Trimestrais e Anuais de Substâncias Psicoativas e Outras Sujeitas a Controle Especial (BSPO) e encaminhá-los ao órgão de vigilância sanitária competente conforme determinação da Portaria 344/98 da SVS/MS e da a Portaria 06/1999 da SVS/MS;
17. Os fabricantes e distribuidores deverão elaborar as Relações Mensais de Venda (RMV) e encaminhá-los ao órgão de vigilância sanitária competente conforme determinação da Portaria 344/98 da SVS/MS e da a Portaria 06/1999 da SVS/MS.

Referências bibliográficas

1. Drugdex System® Micromedex® [Internet]. Estados Unidos: MICROMEDEX. [Acessado em 12 de dezembro de 2017]. Disponível em: www.micromedexsolutions.com
2. Prescrire International. Thalidomide and lenalidomide: overview of the French pharmacovigilance database. 2012;21(125).
3. Ministério da Saúde. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia. 2014. [Acessado em 12 de dezembro de 2017]. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos_clinicos_diretrizes_terapeuticas_oncologia.pdf.
4. Anvisa. Uso da lenalidomida está em consulta pública. 2017. [Acessado em 12 de dezembro de 2017]. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/rss/-/asset_publisher/Zk4q6UQCj9Pn/content/id/3605796.
5. Anvisa. RDC n.º 192 – Dispõe sobre a atualização do Anexo I (Listas de Substâncias Entorpecentes, Psicotrópicas, Precursoras e Outras sob Controle Especial) da Portaria SVS/MS n.º 344, de 12 de maio de 1998. Publicada no D.O.U. em 12 de dezembro de 2017.
6. Anvisa. RDC n.º 191 – Dispõe sobre o controle da substância lenalidomida e de medicamento que a contenha, e dá outras providências.
7. Chauffaille M de LLF. Chromosomal abnormalities in myelodysplastic syndrome. Rev Bras Hematol e Hemoter. 2006;28(3):182–7.
8. Velloso EDRP, Aldred VL. Síndrome do 5q. Disponível em: http://apps.einstein.br/revista/arquivos/PDF/542-Einstein5-2_Online_AI542_pg182-183.pdf.