



NOTA INFORMATIVA Nº 13/2020-CGZV/DEIDT/SVS/MS

**1. ASSUNTO**

1.1. Orientações sobre o uso da miltefosina para o tratamento da Leishmaniose Tegumentar no âmbito do Sistema Único de Saúde.

**2. CONTEXTO**

2.1. A Portaria nº 56, de 30 de outubro de 2018, tornou pública a decisão de incorporar a miltefosina para o tratamento da Leishmaniose Tegumentar, em primeira linha de tratamento, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).

2.2. A Portaria nº 3.047, de 28 de novembro de 2019, a qual estabeleceu a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename - 2020) por meio da atualização do elenco de medicamentos e insumos da Rename - 2018, incluiu a miltefosina ao Anexo II da Rename, atribuindo a competência do seu financiamento, aquisição e distribuição aos estados e Distrito Federal, ao Ministério da Saúde por intermédio do Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica.

2.3. A Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 337, de 11 de fevereiro de 2020, que dispõe sobre a atualização do Anexo I (Lista de Substâncias Entorpecentes, Psicotrópicas, Pernicidas e outras sobre Controle Especial) da Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998, incluiu a miltefosina à Lista C1, estabelecendo critérios para a sua prescrição, dispensação, uso por pacientes em idade fértil e aspectos legais relacionados ao rótulo e bula.

**3. APRESENTAÇÃO**

3.1. Até a incorporação da miltefosina no SUS, as alternativas de tratamento medicamentoso disponíveis para a Leishmaniose Tegumentar (LT), eram de uso exclusivamente parenteral. Embora eficazes, a esses medicamentos estão associados fatores limitantes como a estreita janela terapêutica que pode levar à disfunções renais, cardíacas e/ou hepáticas, além de, em alguns casos, requerer regime de internação hospitalar e monitoramento frequente.

3.2. Vale ressaltar que a LT é considerada uma doença negligenciada por, entre outros fatores, afetar populações vulneráveis do ponto de vista socioeconômico. No Brasil constitui um problema de saúde pública de alta magnitude, o qual atinge, principalmente, a população de baixa renda, apresentando coeficiente de detecção entre indígenas e negros, respectivamente, 18 e 3,4 vezes maior que o apresentado para a raça/cor branca.

3.3. Aspectos como as más condições de moradia e mobilidade, analfabetismo, deficiências no sistema imunológico e a desnutrição, são alguns dos associados à LT. No contexto das doenças relacionadas à pobreza que causam alta morbidade mas baixa mortalidade, o verdadeiro peso dessa doença permanece em grande parte invisibilizado. A população mais afetada vive em áreas de difícil acesso e o estigma social decorrente das deformidades e cicatrizes desfigurantes, a mantém privada do devido acolhimento.

3.4. A garantia da oferta do primeiro tratamento oral para LT no SUS, configura uma resposta aos esforços para que mais brasileiros possam ser assistidos e tratados com segurança e eficácia, com abordagens menos invasivas, mais acessíveis e que promovam a adesão ao tratamento.

3.5. Cumpre reforçar que o acesso ao tratamento deve atender a princípios éticos que garantam a racionalidade do uso, bem como, a segurança do paciente. A miltefosina é um medicamento com perfil teratogênico, razão pela qual, é proibida para gestantes e somente pode ser prescrita para pacientes em idade fértil com possibilidade de gravidez, sob controle e monitoramento eficientes.

3.6. A Coordenação-Geral de Vigilância de Zoonoses e Doenças de Transmissão Vetorial (CGZV), ciente da necessidade de informar e orientar os profissionais de saúde que atuam no SUS e são responsáveis pela prescrição e dispensação da miltefosina, disponibiliza a presente Nota Informativa, contendo orientações sobre o uso desse medicamento para o tratamento da LT no âmbito do SUS.

**4. O QUE É A MILTEFOSINA?**

**4.1. Origem:**

4.2. A miltefosina foi registrada na Índia em 2002 para o tratamento da Leishmaniose Visceral, tendo, posteriormente, demonstrado espectro de ação para algumas espécies de *Leishmania* causadoras da LT. Atualmente é regulamentada também na Alemanha e Estados Unidos da América.

4.3. No Brasil, não possui registro sanitário ativo/vigente pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), razão pela qual, o Ministério da Saúde (MS) a adquire via excepcionalidade de importação intermediada pela Organização Pan-Americana da Saúde - OPAS/OMS, com fulcro no parágrafo 5º do Art. 8º da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999 e na RDC nº 203, de 26 de dezembro de 2017.

4.4. O medicamento adquirido pelo MS é comercializado pelo nome

Impavido, oriundo da Alemanha onde a empresa Paesel & Lorei GmbH & Co. detém de autorização para comercialização.

#### 4.5. Apresentação:

4.6. Devido à necessidade de adequação à legislação vigente no Brasil e à abordagem terapêutica recomendada pelas diretrizes nacionais, a miltefosina adquirida pelo Ministério da Saúde passou por processo de reembalagem, no âmbito de uma parceria entre o Ministério da Saúde e a Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), sendo disponibilizada no SUS em embalagem secundária contendo 42 cápsulas (caixa com 6 blister contendo 7 cápsulas cada).

#### 4.7. Classe farmacológica:

4.7.1. A miltefosina (hexadecilfosfocolina) é uma droga pertencente à classe das alquilfosfocolinas, inicialmente empregada como agente tópico no tratamento de metástases cutâneas do câncer de mama. Enquanto medicamento antileishmania, foi originalmente desenvolvido em parceria com a Aeterna Zentaris e o Programa Especial de Pesquisa e Treinamento em Doenças Tropicais da Organização Mundial de Saúde (TDR).

#### 4.8. Mecanismo de ação:

4.8.1. A miltefosina age inibindo a biossíntese de fosfolípides e esteróis na membrana celular do parasito, interferindo nas vias celulares de sinalização e na permeabilidade da membrana, causando morte celular por mecanismo de apoptose em promastigotas e amastigotas de várias espécies de *Leishmania*.

4.8.2. Sua atividade antileishmanial, *in vitro* e *in vivo*, foi descrita pela primeira vez por Croft et al. (1987). Recentemente surgiram outras diversas hipóteses acerca do seu mecanismo de ação e embora ele não esteja definitivamente elucidado, uma vastidão de mecanismos potenciais, propostos pela literatura científica, indicam que a miltefosina possui ação em mais de um sítio celular.

#### 4.9. Farmacocinética e farmacodinâmica:

4.9.1. Após a ingestão oral, a miltefosina é lentamente absorvida pelo trato gastrointestinal, com meia-vida média, em adultos e crianças, de 1 (uma) semana. A distribuição tecidual é ampla, principalmente para rins, mucosa intestinal, fígado, pulmão e baço. A miltefosina não interage com as enzimas metabólicas da via citocromo P450, sendo metabolizada pela fosfolipase C com liberação de colina. Apenas 0,2% da droga é eliminada por via renal sem ser metabolizada.

#### 4.10. Reações adversas:

4.10.1. Náuseas, vômitos e diarreia são as reações adversas mais comuns, podendo ocorrer em 21% a 60% dos pacientes, sendo porém, consideradas leves e transitórias na maioria dos casos. Outras reações adversas menos frequentes são tontura, cefaleia, sonolência, inapetência, epigastralgia. Entre os eventos raramente descritos estão a urticária, dor testicular e Síndrome de Steven-Johnson. O aumento discreto e transitório de ureia, creatinina e transaminases pode ocorrer em 5% a 32% dos pacientes (Figura 1).

## EFEITOS INDESEJÁVEIS MILTEFOSINA

	DOENÇAS DO SANGUE E SISTEMA LINFÁTICO	DOENÇA GASTROINTESTINAL	AFECÇÕES HEPATOBILIARES	DOENÇAS RENAS E URINÁRIAS	DOENÇAS DO SISTEMA IMUNITÁRIO
<b>MUITO FREQUENTE</b> ≥ 10% dos doentes		VÔMITO DIARRÉIA NÁUSEA	AUMENTO DAS ENZIMAS HEPÁTICAS		
<b>FREQUENTE</b> 1% - 10% dos doentes		ANOREXIA		AUMENTO DA UREIA E CREATININA	
<b>POUCO FREQUENTE</b> 0,1% - 1% dos doentes		DOR ABDOMINAL			
<b>MUITO RARO</b> < 0,1% dos doentes	TROMBOCITOPENIA				SÍNDROME DE STEVEN-JOHNSON

Figura 1: Efeitos indesejáveis da miltefosina  
Fonte: Bula

## 5. ORIENTAÇÕES SOBRE O USO

5.1. **Indicação de uso:**

5.1.1. No âmbito do SUS, o uso terapêutico da miltefosina está indicado para o tratamento da Leishmaniose Tegumentar.

5.1.2. As evidências científicas disponíveis acerca do emprego terapêutico desse medicamento no tratamento da forma mucosa são restritas, de modo que essa abordagem necessita ser melhor elucidada. Orienta-se que a indicação do uso da miltefosina para esses casos seja avaliada por médico especialista.

5.2. **Esquema terapêutico:**

5.2.1. Recomenda-se a administração de 2,5 mg/kg/dia, por via oral, dividida em 2 a 3 doses por dia, até o limite de 150 mg/dia (3 cápsulas/dia). As doses devem ser administradas preferencialmente após as refeições, objetivando a mitigação dos efeitos gastrointestinais, principalmente náuseas e vômitos.

## ESQUEMA POSOLÓGICO

MILTEFOSINA



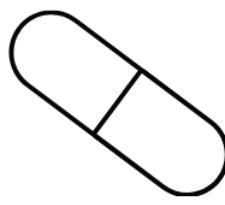
**PESO CORPORAL**

$\geq 30 \text{ kg} \leq 45 \text{ kg}$



**DOSE DIÁRIA RECOMENDADA**

100 mg



**Nº CÁPSULA/DIA**

2 cápsulas

$>45 \text{ kg}$

150 mg

3 cápsulas

Figura 2: Esquema posológico da miltefosina no tratamento da Leishmaniose Tegumentar.

5.2.2. O tratamento deve ocorrer em duas etapas de 14 dias cada, totalizando 28 dias. Entre uma etapa e outra o paciente deve retornar ao serviço de saúde para avaliação médica e orientações acerca da continuidade do tratamento (Figura 3). Recomenda-se que no retorno médico seja investigada a sobra do medicamento. Toda sobra deve ser recolhida, registrada e devidamente descartada pelo serviço de saúde (vide Item 8).

# ETAPAS DO TRATAMENTO

## MILTEFOSINA



Figura 3: Etapas do tratamento da Leishmaniose Tegumentar com miltefosina no âmbito do SUS

### 5.3. Contraindicações:

5.3.1. A miltefosina tem contraindicação absoluta a pacientes que apresentem:

- hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer dos excipientes;
- danos graves e pré-existentes da função hepática ou renal;
- Síndrome de Sjogren-Larsson;
- problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou má absorção de glucose-galactose; e
- gravidez.

### 5.3.2. Advertências e precauções:

5.3.2.1. Vômitos e diarreias podem ocorrer durante o uso da miltefosina, assim, se esses efeitos secundários persistirem, os pacientes em tratamento devem ser instruídos a assegurar a ingestão suficiente de líquidos com o fim de evitar a desidratação e, por conseguinte, o risco de comprometimento da função renal. Esses efeitos indesejáveis normalmente são leves a moderados e transitórios ou reversíveis ao final do tratamento, por isso não é necessário suspender o tratamento nem reduzir a dosagem.

5.3.2.2. Recomenda-se monitorização laboratorial dos níveis de ureia, creatinina e enzimas hepáticas, durante o tratamento. Sugere-se a realização dos testes laboratoriais no 10º dia do tratamento, possibilitando ao prescritor a avaliação dos resultados no retorno médico, ao 13º dia do tratamento. Seguindo a mesma lógica, sugere-se que os testes sejam repetidos até o 25º dia do tratamento, possibilitando ao prescritor a avaliação dos resultados no retorno médico, ao 28º dia do tratamento. Os prazos sugeridos podem ser adaptados a critério médico.

### 5.3.3. Pacientes imunocomprometidos:

A miltefosina somente poderá ser utilizada por pacientes imunocomprometidos após caracterizada falha terapêutica do tratamento convencional, já que a experiência do uso terapêutico desse medicamento nessa população é limitada.

O tratamento desse grupo de pacientes deve se dar preferencialmente em Centros de Referências.

### 5.3.4. Pacientes em idade fértil:

A miltefosina é teratogênica e seu uso é proibido por gestantes.

Devido aos efeitos teratogênicos, o medicamento à base de miltefosina somente poderá ser prescrito para pacientes em idade fértil após:

- avaliação médica com exclusão da gravidez por meio da realização de teste sensível para dosagem de Beta-HCG;
- mediante a comprovação de utilização de, no mínimo, 2 (dois) métodos altamente efetivos de contracepção, sendo 1 (um) deles de barreira; e
- mediante assinatura de Termo de Responsabilidade/Eclarecimento (Anexo II).

Pacientes em idade fértil com possibilidade de gravidez deverão utilizar métodos altamente efetivos de contracepção durante 30 (trinta) dias antes do início do tratamento com medicamento à base de miltefosina, ao longo de todo o tratamento e por 4 (quatro) meses após o término ou interrupção deste, reduzindo-se assim o risco de teratogenicidade.

De acordo com a RDC nº 337/2020, são considerados métodos de contracepção altamente efetivos:

- Métodos reversíveis de longa ação
  - Dispositivo intrauterino de cobre (TCu 380 ou ML 375);
  - Sistema intrauterino de levonogestrel; e
  - Implante subdérmico de etonogestrel
- Injetável trimestral ou mensal, cujos registros de aplicação devem ser mantidos;
- Contraceptivo oral combinado;
- Anel vaginal contraceptivo;
- Adesivo transdérmico contraceptivo; e
- Pílula contendo somente progestagênio desogestrel 75 mcg

São exemplos de métodos de barreira:

- Preservativo masculino;
- Diafragma; e
- Capuz cervical

O teste sensível para dosagem de Beta-HCG deverá ser realizado imediatamente ao início do tratamento e repetido mensalmente, até o final dos 4 (quatro) meses pós conclusão ou interrupção do tratamento.

Para pacientes com ciclos menstruais irregulares, recomenda-se que o teste de gravidez seja realizado a cada 2 (duas) semanas, até o final dos 4 (quatro) meses pós conclusão ou interrupção do tratamento.

Orienta-se que a dosagem de Beta-HCG seja realizada até 24 horas antes do início do tratamento. Fora desse prazo, o resultado poderá ser considerado inóportuno e, visando a segurança do paciente, este deverá ser repetido.

Não se enquadram à essas exigências, pacientes que tenham realizado procedimento de esterilização definitiva ou com menopausa confirmada há no mínimo 2 (dois) anos.

Na ocorrência de gravidez durante o tratamento, o uso da miltefosina deverá ser imediatamente suspenso e a ocorrência notificada (vide subitem 9.1.1).

Enquadra-se à categoria "paciente em idade fértil" quem se encontra entre a menarca e a menopausa (primeira e última menstruação, respectivamente).

## PACIENTE EM IDADE FÉRTIL COM DIAGNÓSTICO DE LT

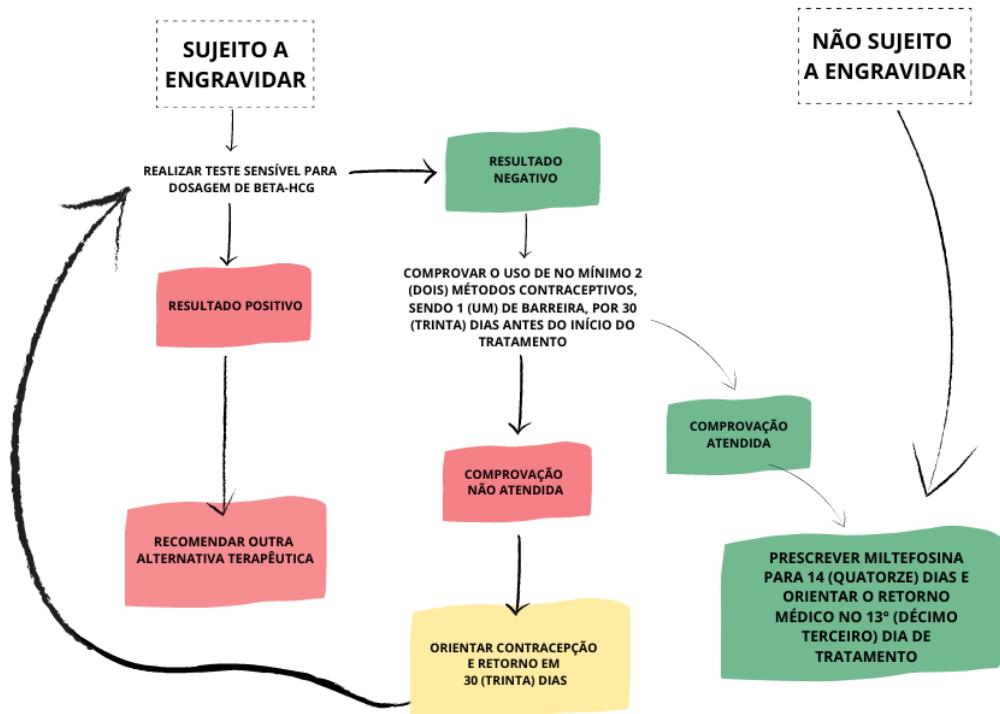


Figura 4: Fluxo para indicação terapêutica da miltefosina no tratamento de pacientes em idade fértil com diagnóstico de Leishmaniose Tegumentar

### 5.3.5. Amamentação:

Não há evidências científicas disponíveis acerca da excreção da miltefosina pelo leite, assim, recomenda-se que esse medicamento não seja utilizado por nutrizes. Nos casos em que se fizer a opção pela interrupção da amamentação é necessário garantir que não se retome o aleitamento até 5 (cinco) meses após o final do tratamento.

### 5.3.6. Paciente pediátrico:

Segundo informações do fabricante, não existem dados de estudos clínicos disponíveis acerca do tratamento em pacientes com diagnóstico de LT, com peso corporal inferior a 30 kg, assim, no âmbito do SUS, recomenda-se que a miltefosina seja utilizada, preferencialmente, por pacientes com idade igual ou superior a 12 anos e com peso corporal mínimo de 30 kg.

## 6. ORIENTAÇÕES SOBRE A PRESCRIÇÃO

6.1. A prescrição de medicamento à base de miltefosina somente poderá ser realizada por profissionais médicos, devidamente inscritos no Conselho Regional de Medicina (CRM).

6.2. Cada prescrição do medicamento à base de miltefosina deve ser realizada por meio da Receita de Controle Especial, em 2 (duas) vias, juntamente com o Termo de Responsabilidade/Eclarecimento, conforme o caso (Anexos I e II).

6.3. A cada prescrição/etapa do tratamento, o referido Termo de Responsabilidade/Eclarecimento, deverá ser, obrigatoriamente, preenchido e assinado pelo prescritor e pelo paciente, em 3 (três) vias, devendo a primeira via permanecer no prontuário, a segunda via ser arquivada no local de dispensação e a terceira via ser mantida pelo paciente.

6.4. O prescritor deve alertar o paciente de que o medicamento é intransferível e explicar sobre as reações adversas, precauções e restrições de uso.

6.5. Devido aos efeitos teratogênicos, o medicamento à base de miltefosina somente poderá ser prescrito para pacientes em idade fértil com possibilidade de gravidez, após avaliação médica com exclusão de gravidez por meio da realização de teste sensível para dosagem de Beta-HCG e mediante comprovação de utilização de métodos altamente efetivos de contracepção durante 30 (trinta) dias antes do início do tratamento (Figura 4).

6.6. O teste sensível para dosagem de Beta-HCG deverá ser realizado mensalmente e no caso de pacientes com ciclo menstrual irregular, a cada 2 (duas) semanas, até o final dos 4 (quatro) meses pós conclusão ou interrupção do tratamento. É salutar que o parceiro sexual seja informado sobre os riscos decorrentes do uso do medicamento e da importância da contracepção.

6.7. A Receita de Controle Especial deverá estar escrita, em 2 (duas) vias, de forma legível, sem emenda ou rasura. Todos os itens abaixo deverão

estar obrigatoriedade preenchidos:

- a)identificação do emitente: impresso em formulário do profissional ou da instituição, contendo o nome e endereço do consultório e/ou da residência do profissional, número da inscrição no Conselho Regional e no caso da instituição, nome e endereço da mesma;
- b)identificação do usuário: nome e endereço completo do paciente;
- c)nome do medicamento ou da substância prescrita sob a forma de Denominação Comum Brasileira (DCB), dosagem ou concentração, forma farmacêutica, quantidade (em algarismos arábicos e por extenso) e posologia;
- d)data da emissão;
- e)assinatura do prescritor: quando os dados do profissional estiverem devidamente impressos no cabeçalho da receita, este poderá apenas assiná-la. No caso do profissional pertencer a uma instituição ou estabelecimento hospitalar, deverá identificar sua assinatura, manualmente de forma legível ou com carimbo, constando a inscrição no Conselho Regional.

6.8. As orientações aqui dadas, acerca da prescrição da miltefosina, não esgotam as recomendações previstas na legislação vigente e suas atualizações, recomenda-se, portanto, consulta à Portaria nº 344/98 e RDC nº 337/20.

## 7. ORIENTAÇÕES SOBRE A DISPENSAÇÃO

7.1. A miltefosina somente poderá ser dispensada por profissional farmacêutico, devidamente inscrito no Conselho Regional de Farmácia (CRF) e mediante a apresentação e retenção da Receita de Controle Especial e Termo de Responsabilidade/Eclarecimento, devidamente preenchido e assinado (Anexo I e II).

7.2. A segunda via da Receita de Controle Especial deverá ser devolvida ao paciente e a primeira via retida pela unidade pública dispensadora.

7.3. Uma das vias do Termo de Responsabilidade/Eclarecimento deverá ser devolvida ao paciente e a outra via retida pela unidade pública dispensadora.

7.4. Para registro da dispensação, no verso da receita, sugere-se o uso de carimbo que contenha, minimamente, campos para a identificação do paciente (ou responsável) que recebeu o medicamento, para registro da quantidade dispensada, validade e lote respectivo e para a identificação e assinatura do responsável pela dispensação, data e local da dispensação, conforme exemplificado na Figura 5.

DADOS DA UNIDADE DISPENSADORA	
Nome	.....
Endereço completo	.....
Contato	.....

DADOS DO PACIENTE	
Nome	.....
Endereço completo	.....
Contato	.....

DADOS DO MEDICAMENTO	
Nome (DCB) Dosagem/ concentração Forma Farmacêutica Quantidade dispensada Lote Validade	.....

.....  
Identificação do responsável pela dispensação

.....  
Local, data

Figura 5: Carimbo para registro da dispensação no verso da Receita

7.5. A Receita de Controle Especial tem validade em todo território

nacional pelo período de 30 (trinta) dias, contados da data da sua emissão. Deve ser preenchida em 2 (duas) vias, apresentando, obrigatoriamente em destaque, em cada uma das vias os dizeres: "1<sup>a</sup> via - Retenção da Farmácia" e "2<sup>a</sup> via - Orientação ao Paciente" (Figura 6).

7.6. Nos estabelecimentos hospitalares e clínicas médicas, a miltefosina poderá ser dispensada a pacientes internados ou em regime de semi-internato, mediante receita privativa do estabelecimento, subscrita por profissional em exercício no mesmo.

7.7. Somente poderão ser dispensadas/aviadas as Receitas de Controle Especial prescritas por profissional devidamente habilitado e com os campos descritos abaixo, devidamente preenchidos de forma legível, sem emenda ou rasura:

- a) identificação do emitente: impresso em formulário do profissional ou da instituição, contendo o nome e endereço do consultório e/ou da residência do profissional, número da inscrição no Conselho Regional e no caso da instituição, nome e endereço da mesma;
- b) identificação do usuário: nome e endereço completo do paciente;
- c) nome do medicamento ou da substância prescrita sob a forma de Denominação Comum Brasileira (DCB), dosagem ou concentração, forma farmacêutica, quantidade (em algarismos arábigos e por extenso) e posologia;
- d) data da emissão;
- e) assinatura do prescritor: quando os dados do profissional estiverem devidamente impressos no cabeçalho da receita, este poderá apenas assiná-la. No caso de o profissional pertencer a uma instituição ou estabelecimento hospitalar, deverá identificar sua assinatura, manualmente de forma legível ou com carimbo, constando a inscrição no Conselho Regional;
- f) identificação do registro: na receita retida e na aviada, deverá ser anotado no verso, a quantidade dispensada (vide subitem 7.3 e Figura 5).

RECEITUÁRIO CONTROLE ESPECIAL	
<b>IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE</b> Nome Completo: _____ CRM: _____ UF: _____ Nº: _____ Endereço Completo e Telefone: _____ Cidade: _____ UF: _____	<b>1<sup>a</sup> VIA FARMÁCIA</b> <b>2<sup>a</sup> VIA PACIENTE</b>
Paciente: _____ Endereço: _____ Prescrição: _____ _____ _____ _____	
<b>IDENTIFICAÇÃO DO COMPRADOR</b> Nome: _____ Ident.: _____ Órg. Emissor: _____ End.: _____ Cidade: _____ UF: _____ Telefone: _____	<b>IDENTIFICAÇÃO DO FORNECEDOR</b> ASSINATURA DO FARMACÊUTICO DATA: _____ / _____ / _____

Figura 6: Modelo de Receituário de Controle Especial  
Fonte: Portaria nº 344/1998 - Anexo XVII

7.8. As unidades públicas dispensadoras ficarão obrigadas, nos termos da Portaria nº 344/1998, a apresentar dentro do prazo de 72 (setenta e duas) horas, à Autoridade Sanitária local, as Receitas de Controle Especial procedentes de outras Unidades Federativas, para averiguação e visto.

7.9. Quando, na dispensação, for identificada a possibilidade de sobra do medicamento em razão do fator de embalagem, o Termo de Devolução (Anexo III) deverá ser assinado em 2 (duas) vias pelo(a) paciente e pelo farmacêutico responsável pela dispensação da miltefosina. Uma das vias permanecerá sob o controle da unidade de dispensação para registro de baixa e a outra via deverá ser entregue ao paciente para comprovação da devolução futura (vide Item 8).

7.10. Na dispensação deve-se esclarecer que a sobra do medicamento deverá ser devolvida à unidade pública dispensadora para o devido descarte.

7.11. O farmacêutico, no ato da dispensação de miltefosina, deverá preencher os campos existentes na embalagem secundária do referido medicamento e orientar o usuário e/ou o seu responsável, sobre o uso correto, conforme prescrição médica, e os riscos relacionados (Figura 7).



Figura 7: Embalagem secundária da miltefosina

7.12. É proibida a violação da embalagem secundária para a dispensação fracionada do medicamento à base de miltefosina.

7.13. Todas as dispensações de miltefosina, realizadas na rede pública de saúde, deverão ser devidamente registradas em formulário próprio, "Formulário para Registro de Dispensação da Miltefosina", o qual estará disponível mediante link de acesso a ser divulgado pelo Ministério da Saúde.

7.14. As orientações aqui dadas, acerca da dispensação da miltefosina, não esgotam as recomendações previstas na legislação vigente e suas atualizações, recomenda-se, portanto, consulta à Portaria nº 344/98 e RDC nº 337/20.

## 8. ORIENTAÇÕES SOBRE SOBRAS DO MEDICAMENTO

8.1. O fator de embalagem da miltefosina, no Brasil, baseia-se no tratamento com doses diárias de 3 (três) cápsulas/dia, por 28 (vinte e oito) dias, divido em duas etapas de tratamento de 14 (quatorze) dias cada, assim é estimada a necessidade de 42 (quarenta e duas) cápsulas por etapa de tratamento, ou seja, 84 (oitenta e quatro) cápsulas para o tratamento total.

8.2. Considerando que a miltefosina está sujeita aos critérios da Portaria nº 344/98 e que, portanto, o seu fracionamento é vetado, espera-se, para os casos em que a prescrição do tratamento indicar o uso diário de menos de 3 (três) cápsulas/dia, uma sobra de minimamente 14 (quatorze) cápsulas, por etapa de tratamento.

8.3. Outras ocasiões, como a interrupção do tratamento ou desvio de qualidade que impossibilite o uso do medicamento, também poderão gerar sobras. Para essas situações, fica estabelecido que as sobras, porventura existentes, devem ser devolvidas pelo paciente na unidade pública dispensadora.

8.4. Diante da possibilidade caracterizada de sobra de medicamento, como nos casos em que a prescrição indica o uso de menos de 3 cápsulas/dia, o farmacêutico responsável pela dispensação deverá instruir a assinatura do Termo de Devolução (Anexo III) em 2 (duas) vias. Uma das vias permanecerá sob o controle da unidade de dispensação e a outra via deverá ser entregue ao paciente para comprovação da devolução da sobra.

8.5. O Termo de Devolução aqui apresentado é exemplificativo e pode ser adequado a critério dos serviços locais.

8.6. Todos os serviços de saúde que dispensam a miltefosina deverão adotar medidas para acompanhamento da conclusão das etapas do tratamento de forma a identificar,ativamente, a sobra do medicamento (vide subitem 5.2.3).

8.6.1. As sobras deverão ser devidamente descartadas, conforme fluxo local e obedecendo à legislação específica vigente e documentadas no controle de movimentação do medicamento.

## 9. ORIENTAÇÕES SOBRE A NOTIFICAÇÃO

9.1. Todo e qualquer evento adverso e queixa técnica relacionado ao medicamento miltefosina deve ser notificado à Anvisa por meio do sistema VigiMed, acessível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>.

9.1.1. Qualquer suspeita de exposição do feto à miltefosina deve ser comunicada imediatamente ao Ministério da Saúde por meio do endereço eletrônico [leishmanioses@saud.gov.br](mailto:leishmanioses@saud.gov.br).

9.1.2. Se ocorrer gravidez no curso do tratamento com miltefosina, o Ministério da Saúde deve ser comunicado imediatamente, por meio do endereço eletrônico [leishmanioses@saud.gov.br](mailto:leishmanioses@saud.gov.br).

9.1.3. Seja nos casos de evento adverso, queixa técnica relacionada à qualidade do medicamento ou na suspeita de exposição do feto, a equipe técnica do Ministério da Saúde poderá ser acessada por meio do endereço eletrônico [leishmanioses@saud.gov.br](mailto:leishmanioses@saud.gov.br).

9.1.4. O Ministério da Saúde, em parceria com a Fiocruz, disponibiliza para o usuário da miltefosina o Serviço de Atendimento ao Cidadão (SAC) pelo qual é possível esclarecer dúvidas sobre a miltefosina e comunicar eventuais problemas relacionados ao seu uso. O contato pode ser feito via telefone, [0800 024 1692](tel:08000241692), ou mensagem eletrônica, [sac@far.fiocruz.br](mailto:sac@far.fiocruz.br).

9.1.5. A responsabilidade pela notificação é compartilhada pelos profissionais de saúde e pelos estabelecimentos envolvidos em qualquer atividade relacionada ao medicamento miltefosina.

## 10. ASPECTOS LOGÍSTICOS

10.1. A miltefosina integra a relação nacional de medicamentos essenciais do Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica (Rename, 2020), competindo ao Ministério da Saúde o seu financiamento, aquisição e distribuição aos estados e Distrito Federal (DF), cabendo a esses a responsabilidade pelo recebimento, armazenamento e distribuição aos municípios. A este último cabe o recebimento, armazenamento e dispensação ao usuário final.

10.2. A distribuição da miltefosina, aos estados e DF, deverá ser precedida da etapa de programação do medicamento, cuja metodologia deverá basear-se nos aspectos epidemiológicos da doença, estimando o quantitativo previsto para a demanda futura com base na relação entre dados populacionais e de incidência e prevalência da doença.

10.3. A partir da definição, ascendente e integrada, da demanda anual do medicamento, um calendário de distribuição deverá ser definido e pactuado entre as esferas federal e estadual.

10.4. As distribuições estão previstas para ocorrerem em 4 (quatro) parcelas trimestrais ao longo do ano, sendo que os quantitativos programados, serão revisados previamente a cada entrega, conforme estabelecido no calendário de prestação de contas.

10.5. A prestação de contas, também trimestral, se destinará ao monitoramento da movimentação de estoque, dos estados e DF, de modo a validar a necessidade do envio de novas remessas, conforme programado, ou ampliação ou suspensão da entrega, a depender do consumo real e atual do medicamento.

# Distribuição de medicamento

## LEISHMANIOSES



Figura 8: Fluxo de distribuição dos medicamentos antileishmania

### 11. OUTROS ASPECTOS

11.1. Os aspectos sobre a escrituração, guarda, balanços, controle e fiscalização sanitária estão previstos na Portaria nº 344/98, estes devem ser cuidadosamente observados. O uso de sistemas informatizados para esses fins, a exemplo do Hórus ou outros sistemas próprios, deve ser previamente avaliado e aprovado pela autoridade sanitária competente.

11.2. Até que a atualização da Ficha do Sinan, com a inclusão da miltefosina, seja disponibilizada, o registro do tratamento pode se dar no campo "Informações complementares e observações" (ex: Miltefosina 50 mg, 3 cápsulas/dia por 14 dias).

11.3. Orienta-se, nesse primeiro momento, até que a operacionalização dos fluxos preconizados seja efetivamente estabelecida e a ampliação da oferta do medicamento concretizada, que a miltefosina seja disponibilizada pela gestão estadual aos centros de referência.

11.4. Mais informações sobre o tratamento da LT com miltefosina e outros medicamentos podem ser acessadas no "Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar".

Brasília, 01 de julho de 2020.

Documento assinado eletronicamente por **Marcelo Yoshito Wada**,  
**Coordenador(a)-Geral de Vigilância de Zoonoses e Doenças de Transmissão Vetorial**, em 16/11/2020, às 07:46, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [http://sei.saude.gov.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **0015545077** e o código CRC **20B9208A**.

Referência: Processo nº 25000.093184/2020-26

SEI nº 0015545077

Coordenação-Geral de Vigilância de Zoonoses e Doenças de Transmissão Vetorial - CGZV  
SRTV 702, Via W5 Norte - Bairro Asa Norte, Brasília/DF, CEP 70723-040  
Site - saude.gov.br

## ANEXO - I

### TERMO DE RESPONSABILIDADE / ESCLARECIMENTO PARA MULHERES COM MAIS DE 55 ANOS DE IDADE OU PARA HOMENS DE QUALQUER IDADE

A ser preenchido pelo (a) médico (a):

Eu, Dr.(a) \_\_\_\_\_ registrado no Conselho Regional de Medicina do Estado: \_\_\_\_\_ sob o número \_\_\_\_\_ sou o responsável pelo tratamento e acompanhamento do(a) paciente \_\_\_\_\_ do sexo masculino \_\_\_\_\_ feminino  com idade de \_\_\_\_\_ anos completos, com diagnóstico de \_\_\_\_\_ para quem estou indicando o medicamento à base de MILTEFOSINA.

1. Informei *verbalmente* ao paciente que este produto tem alto risco de causar graves defeitos congênitos no corpo dos bebês de mulheres que o utilizam na gravidez, que *não evita filhos e que não provoca aborto*. Portanto somente pode ser utilizado por ele (a). Não pode ser passado para nenhuma outra pessoa.
2. Informei *verbalmente* ao paciente que poderá ser responsabilizado (a), caso repasse o medicamento a base de MILTEFOSINA a outra pessoa; deixe alguém tomar este medicamento no seu lugar ou use-o indevidamente.
3. Informei *que o medicamento deve ser guardado em local seguro.*
4. Recomendei ao paciente do sexo masculino que informe a sua parceira e familiares o potencial risco do remédio.
5. Informei que em caso de interrupção do uso deste medicamento, por qualquer motivo, este deve ser entregue à Autoridade Sanitária competente ou Serviço de Saúde para que seja providenciada a sua inutilização.
6. Certifiquei-me que o (a) paciente compreendeu as informações acima descritas.

Assinatura e carimbo do (a) médico (a): \_\_\_\_\_ C.R.M.: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

A ser preenchido pelo (a) paciente:

Eu, \_\_\_\_\_ Carteira de Identidade nº: \_\_\_\_\_

Órgão Expedidor: \_\_\_\_\_ residente na rua: \_\_\_\_\_

Cidade: \_\_\_\_\_ Estado: \_\_\_\_\_ e telefone: \_\_\_\_\_

Recebi pessoalmente as informações do prescritor sobre o tratamento e:

NÃO CONCORDO COM O TRATAMENTO E NÃO UTILIZAREI A MILTEFOSINA

Assinatura: \_\_\_\_\_

CONCORDO que vou fazer e declaro que entendi as orientações prestadas. Entendo que este remédio é só meu e que não devo passá-lo para ninguém.

Assinatura: \_\_\_\_\_

Nome e Assinatura do responsável caso o (a) paciente seja menor de 18 anos, analfabeto, incapaz ou impossibilitado de locomoção:

Eu, \_\_\_\_\_, R.G. \_\_\_\_\_, órgão expedidor \_\_\_\_\_, responsável pelo (a) paciente \_\_\_\_\_, comprometo-me a repassar todas estas orientações do prescritor ao (a) paciente e estou ciente da minha responsabilidade solidária de evitar o uso indevido do medicamento.

Assinatura: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

**ANEXO - II**  
**TERMO DE RESPONSABILIDADE / ESCLARECIMENTO PARA**  
**PACIENTES DO SEXO FEMININO, MENORES DE 55 ANOS DE IDADE**

A ser preenchido pelo (a) médico (a):

Eu, Dr.(a) \_\_\_\_\_ registrado no Conselho Regional de Medicina do Estado  
sob o número \_\_\_\_\_ sou o responsável pelo tratamento e acompanhamento da  
paciente \_\_\_\_\_ do sexo feminino com idade de \_\_\_\_\_  
anos completos, com diagnóstico de \_\_\_\_\_  
para quem estou indicando o medicamento à base de MILTEFOSINA.

1. Informei *verbalmente* a paciente, com diagnóstico de \_\_\_\_\_, que o medicamento a base de MILTEFOSINA tem altíssimo risco de causar deficiências graves no corpo do bebê se for consumido pela mãe durante a gravidez. Estas deficiências ocorrem no período bem inicial de formação do bebê, quando a maioria das mulheres ainda não sabe que está grávida.
2. Expliquei *verbalmente* que, como a MILTEFOSINA pode ficar no corpo durante 4 (quatro) meses após o tratamento e pode ainda assim causar defeitos em bebês, ela deve aguardar o fim desse período antes de tentar engravidar, mantendo o uso de métodos contraceptivos.
3. Informei *verbalmente* à paciente que poderá ser responsabilizada, caso repasse o medicamento a base de MILTEFOSINA a outra pessoa; deixe alguém tomar este medicamento no seu lugar ou use-o indevidamente.
4. Informei que o medicamento deve ser guardado em local seguro.
5. Constatei, por meio de teste sensível para dosagem de Beta-HCG (que detecta gravidez desde o primeiro dia de atraso menstrual), que a paciente não está grávida:

Data do Teste: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ Resultado: \_\_\_\_\_.

Nome do laboratório onde foi realizado o teste: \_\_\_\_\_.

6. Certifiquei-me que a paciente está utilizando 2 (dois) métodos para evitar gravidez altamente eficazes, sendo um deles de barreira:

Métodos anticoncepcionais em uso: \_\_\_\_\_ Data do Início: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_ Data do Início: \_\_\_\_\_

Procedimento de esterilização definitiva: Qual? \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

7. Informei à paciente que o seu parceiro, mesmo que ele seja vasectomizado, deve usar preservativo durante as relações sexuais ocorridas durante o tratamento e por 4 (quatro) meses após o término do tratamento, quando este for o método de contracepção de barreira eleito.
8. Solicitei à paciente que me mantenha sempre informado (a) sobre as reações adversas à medicação, ou sobre qualquer problema com a anticoncepção durante o tratamento, retornando à consulta periodicamente conforme estabelecido.
9. Informei *verbalmente* à paciente que caso venha a suspeitar que esteja grávida, deverá parar imediatamente o tratamento e me procurar.
10. Informei que em caso de interrupção do uso deste medicamento, por qualquer motivo, este deve ser entregue à Autoridade Sanitária competente que providenciará a inutilização.
11. Certifiquei-me que a paciente compreendeu todas as informações por mim prestadas.

Assinatura e Carimbo do (a) Médico (a): \_\_\_\_\_ C.R.M.: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

A ser preenchido pela paciente:

Eu, \_\_\_\_\_ Carteira de Identidade nº \_\_\_\_\_  
Órgão Expedidor \_\_\_\_\_ residente na rua \_\_\_\_\_  
Cidade \_\_\_\_\_ Estado \_\_\_\_\_ e telefone \_\_\_\_\_  
recebi pessoalmente as informações do prescritor sobre o tratamento e:

NÃO CONCORDO COM O TRATAMENTO E NÃO UTILIZAREI A MILTEFOSINA

Assinatura: \_\_\_\_\_

CONCORDO que vou fazer o tratamento e declaro que recebi pessoalmente as informações sobre o tratamento que vou fazer e declaro que entendi as orientações prestadas e me comprometo a cumprir as medidas para evitar a gravidez durante o tratamento e no prazo previsto no item 2, após o tratamento. Entendo que este remédio é só meu e que não devo passá-lo para ninguém.

Assinatura: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

Nome e Assinatura do responsável caso a paciente seja menor de 18 anos, analfabeto, incapaz ou impossibilidade de locomoção:  
Eu, \_\_\_\_\_, R.G. \_\_\_\_\_, órgão expedidor \_\_\_\_\_, responsável  
pela paciente \_\_\_\_\_, comprometo-me a repassar todas estas orientações do prescritor à paciente e estou  
ciente da minha responsabilidade solidária de evitar o uso indevido do medicamento.

Assinatura: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

**ANEXO III**

**TERMO DE DEVOLUÇÃO**

---

Data do registro: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

UF: \_\_\_\_\_

Município: \_\_\_\_\_

---

**DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO PREENCHEDOR**

---

Nome: \_\_\_\_\_

Lotação: \_\_\_\_\_

Cargo/ Função: \_\_\_\_\_

Telefone: (\_\_\_) \_\_\_ - \_\_\_

e-mail: \_\_\_\_\_

---

**DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DA INSTITUIÇÃO PÚBLICA DISPENSADORA**

---

Nome: \_\_\_\_\_

CNPJ: \_\_\_\_\_

Farmacêutico Responsável: \_\_\_\_\_

CRF: \_\_\_\_\_

---

**DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE**

---

Nome: \_\_\_\_\_

RG: \_\_\_\_\_

---

## TERMO DE DEVOLUÇÃO

---

Firmo, pelo presente Termo de Devolução, o compromisso em recolher/ devolver o quantitativo de Miltefosina, conforme descrição abaixo, no prazo estabelecido.

Declaro que prestei/ recebi as orientações quanto ao local e forma de devolução, quanto aos cuidados no armazenamento, bem como, sobre a forma e precauções de uso.

Data para devolução: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Quantidade a ser devolvida (nº cápsula): \_\_\_\_\_

Lote: \_\_\_\_\_

Validade: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Data de Assinatura: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

---

Assinatura do preenchedor

---

Assinatura do paciente (ou responsável)

---

Assinatura do farmacêutico responsável

---

**REGISTRO DA DEVOLUÇÃO**

---

Data da realização da devolução: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Quantitativo devolvido (nº cápsula): \_\_\_\_\_

Lote: \_\_\_\_\_

Validade: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

---

Assinatura do preenchedor

---

Assinatura do paciente (ou responsável)

---

Assinatura do farmacêutico responsável