



FACULDADE DE EDUCAÇÃO E MEIO AMBIENTE

WILLIAN EMERSON FLORINTINO

**TALIDOMIDA
ASPECTOS HISTÓRICOS E LEGISLAÇÃO
CONTEMPORÂNEA**

ARIQUEMES – RO

2012

WILLIAN EMERSON FLORINTINO

TALIDOMIDA
ASPECTOS HISTÓRICOS E LEGISLAÇÃO
CONTEMPORÂNEA

Monografia apresentada ao curso de Graduação em Farmácia, da Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA, como requisito parcial à obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Prof.^a Orientadora: Úrsula Maria de Mesquita Lima

Ariquemes - RO
2012

WILLIAN EMERSON FLORINTINO

TALIDOMIDA
ASPECTOS HISTÓRICOS E LEGISLAÇÃO
CONTEMPORÂNEA

Monografia apresentada ao curso de graduação em Farmácia, da Faculdade de Educação e Meio Ambiente como requisito parcial à obtenção do grau de Bacharel.

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof.^a Orientadora Esp. Úrsula M^a de Mesquita Lima
Nome da Instituição: FAEMA

Prof.^o Esp. Jonas Canuto
Nome da Instituição: FAEMA

Prof.^a Esp. Cleuze Fátima de Souza
Nome da Instituição: FAEMA

Ariquemes, _____ de _____ de 2012

Se você acredita que pode, ou se acredita que não pode, você está certo.

Henry Ford

RESUMO

A Talidomida um derivado sintético do ácido glutâmico, foi sintetizada pela primeira vez como um sedativo, em 1953, nos laboratórios de Ciba, uma empresa farmacêutica suíça e, no ano seguinte, pela empresa alemã Chemie Grunenthal. Contudo, suas reações adversas provocaram um grande desastre em vários países causando a teratogenia – má formação fetal também conhecida como focomelia. Houve sua suspensão do mercado anos depois, porém, novos estudos laboratoriais descobriram neste fármaco um aliado a várias patologias haja vista que exibe propriedades anti angiogênica e imunomodulatória em grande potencial. Seu retorno ao mercado desde a última década exigiu regulamentações para seu comércio, dispensação e administração. Este estudo trata-se de uma revisão bibliográfica, cujo objetivo centra-se na apresentação da legislação brasileira referente ao processo de utilização contemporânea da Talidomida. Como intenção maior, espera-se que em nosso país a dispensação do medicamento em questão seja bem executada para que não haja uma reincidência desastrosa originando casos de focomelia como os passado.

Palavras-chave: Talidomida, Focomelia, Legislação de Medicamentos.

ABSTRACT

Thalidomide, a synthetic derivative of glutamic acid, was first synthesized as a sedative in 1953 in the laboratories of Ciba, a Swiss pharmaceutical company, and the following year by the German company Chemie Grunenthal. However, their adverse reactions caused a major disaster in several countries causing teratogeny - fetal malformation also known as phocomelia. It was suspended from the market years later, however, new laboratory studies have found an ally in the drug against various diseases considering that displays anti angiogenic and immunomodulatory properties of great potential. His return to the market over the last decade required regulations about the trading, dispensing and administration. This study deals with a literature review, which focuses on the objective presentation of the Brazilian legislation regarding the process of contemporary use of Thalidomide. As highest intent, it is expected that in our country the dispensation of the drug in question is well done so that there is no recurrence resulting in disastrous cases of phocomelia as the ones in the past.

Keywords: Thalidomide, Phocomelia, Drug Legislation.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
CFF	Conselho Federal de Farmácia
ENL	Eritema Nodoso Leproso
SVS/MS	Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde
STEPS	Sistema de Educação em Segurança e Prescrição da Talidomida
RDC	Resolução de Diretoria Colegiada
FDA	Food and Drug Administration
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
SUS	Sistema Único de Saúde
SCIELO	Scientific Electronic Library Online
BCG	Bacilo de Calmette-Guérin
TNF-a	Fator de Necrose Tumoral-a
RNA	Ácido Ribonucléico
DECH	Doença Enxerto Contra Hospedeiro
IL	Interleucina
HIV	Imunodeficiência Humana

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	8
2 OBJETIVOS	9
2.1 OBJETIVO GERAL	9
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	9
3 METODOLOGIA	10
4 REVISÃO DE LITERATURA	11
4.1 Um Breve Histórico do Fármaco Talidomida	11
4.2 FARMACOLOGIA	15
4.2.1 Características Farmacológicas	15
4.2.2 Mecanismo de Ação	15
4.2.3 Indicações	16
4.2.4 Comparação entre as Legislações RDC nº 11/2011 Versus Port nº 354/97	17
CONCLUSÃO	26
REFERÊNCIAS	27
ANEXOS	29
ANEXO 1 – RDC 11/2011	30
ANEXO 2 – Portaria SVS/MS N ° 354/97	58
ANEXO 3 – Bula do medicamento	65

INTRODUÇÃO

O fármaco Talidomida é um derivado sintético do ácido glutâmico, e foi sintetizado pela primeira vez como um sedativo no ano de 1953, por uma empresa suíça chamada *Ciba*, e posteriormente no ano seguinte pela empresa alemã *Chemie Grunenthal* (RAJKUMAR, 2004).

Mesmo sem terem sido feitos estudos aprofundados sobre sua toxicidade reprodutiva, o que nessa ocasião não eram obrigatórios, a talidomida era indicada para uma série de patologias, chegando a ser descrito o melhor medicamento antiemético para ser administrado a gestantes e lactantes (OLIVEIRA; BERMUDEZ; SOUZA, 1999).

Ficou mundialmente conhecida graças ao lamentável desastre de focomelia e outras manifestações teratogênicas, o que motivou sua retirada do mercado em 1961. Porém no Brasil o medicamento só foi de fato retirado do mercado em 1965, mesmo já tendo estabelecida a associação entre talidomida e teratogenia. Gerando então em nosso país uma segunda geração de vítimas da talidomida (WANNMACHER, 2005).

Na prática nunca deixou de ser usado no Brasil, porque em 1965 o médico dermatologista israelita Jacob Sheskin, prescreveu o medicamento a um paciente que apresentava hiperatividade psíquica associada a um quadro de grave reação hansênica do tipo II (eritema nodoso ou ENL) e constatou melhora significativa no quadro geral do paciente, propiciando, assim, a volta da comercialização desse fármaco em todo o mundo (SOUZA et al., 2012).

O presente trabalho aborda questões relacionadas à história da Talidomida, os caminhos percorridos por esse polêmico medicamento, desde a fase inicial de sua síntese, sua comercialização e banimento, ocorridos na década de 50 e início dos anos 60, até os dias atuais. E também abordar aspectos relacionados com a política de regulação e uso racional da talidomida no Brasil.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Apresentar parte da legislação brasileira referente à utilização contemporânea da Talidomida.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar levantamento bibliográfico de informações técnicas relativas à Talidomida;
- Discorrer sobre os aspectos reguladores e uso racional da Talidomida.

3 METODOLOGIA

Este estudo é do tipo de revisão bibliográfica, no qual foram utilizadas bases eletrônicas de produção científica, a exemplo do Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Conselho Federal de Farmácia (CFF), Google Acadêmico, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e da Scientific Electronic Library Online (SCIELO), sendo utilizadas as seguintes palavras-chave: Talidomida, Focomelia e Legislação de Medicamentos. O período de busca se estendeu de agosto de 2011 a julho de 2012.

4 REVISÃO DE LITERATURA

4.1 Um Breve Histórico do Fármaco Talidomida

A Talidomida entrou no mercado mundial no ano de 1957 pela empresa alemã Chemie Grunenthal, inicialmente sendo comercializada como um fármaco de ação hipnótico-sedativa chegando a ser indicada para o tratamento de enjôo matinal em gestantes. Em estudos clínicos realizados em ratos, coelhos e cobaias a taxa de letalidade não foi significativa, mesmo em doses altas. Esses resultados foram suficientes para que a empresa promovesse uma ampla campanha publicitária com o slogan “completamente inócuo, completamente seguro”, atingindo no fim do primeiro ano a noventa mil unidades vendidas por mês (OLIVEIRA et al., 1999).

Inicialmente nos países da Alemanha e Inglaterra, no período entre 1958 e 1962 começaram os relatos do nascimento de milhares de crianças apresentando mal formação congênita, caracterizada pelo encurtamento dos membros próximo ao corpo, trazendo ao individuo características de uma foca, um quadro que se convencionou denominar focomelia. Lenz, um médico alemão que vinha acompanhando uma série de casos da nova síndrome, estabeleceu, pela primeira vez, a correlação entre o consumo da talidomida por gestantes e o aparecimento das malformações congênitas (MEIRA et al., 2004).

Somente após três anos de comercialização e intensa pressão da imprensa, apenas em 1961 que a talidomida foi retirada do mercado, vitimando 8.000 crianças em 46 países, incluindo Brasil. (BORGES; FRÖEHLICH, 2003).

Em quase todos os países, foram suspensas as comercializações do fármaco após descobrirem as reações adversas. Porém somente entre 1964 e 1965 foi que deixou de ser utilizado no Brasil. No entanto, em 1965 o médico israelita Jacob Sheskin, propiciou ainda que de modo fortuito a volta da comercialização desse fármaco em todo mundo, ao administrar a talidomida em um paciente com Eritema Nodoso Leproso (ENL), a princípio com o intuito de tratar a insônia, e teve como resposta a melhora do quadro inflamatório com cicatrização total das feridas em três dias de terapia (LIMA; FRAGA; BARREIRO, 2001).

A volta da talidomida somada a pouca informação da população e ao precário controle na distribuição para mulheres grávidas com hanseníase, causou uma nova onda de vítimas. Só então que se observou a necessidade de criar uma forma de

controle e regulação para a utilização da talidomida. No Brasil, o governo sancionou a Lei 7.070, de 20 de dezembro de 1982, a qual concede as vítimas uma pensão vitalícia, variando de um a quatro salários mínimos, dependendo do grau de dependência resultante da deformidade física. Publicou a Portaria nº 63, de 04 de julho de 1994, que proíbe a utilização de medicamentos que contenham talidomida por mulheres em idade fértil. Publicou a Portaria da Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde (SVS/MS) nº 354, de 15 de agosto de 1997, a qual regula a fabricação, a produção, a comercialização, a prescrição e a dispensação de tudo o que conter talidomida em sua formulação (SOUZA et al., 2012).

Nos Estados Unidos da América, no ano de 1998, foi autorizado o uso da talidomida no tratamento cutâneo e manifestações do eritema nodoso hansênico e, também, pelo fabricante do fármaco um programa conhecido como Sistema de Educação em Segurança e Prescrição da Talidomida (STEPS), utilizado no controle de prescrição, dispensação e uso da talidomida. Em 2011, no Brasil, a Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) 11, de 22 de março de 2011, veio para melhorar e complementar o controle sobre a talidomida incluindo normas, como a informatização no controle e dispensação (SOUZA et al., 2012).

Posteriormente foram realizados estudos que comprovaram a ação antiinflamatória da droga. A talidomida voltou a ser comercializada no Brasil com indicação no tratamento do ENL. Nos Estados Unidos a Food and Drug Administration (FDA) autorizou a utilização do fármaco no tratamento do ENL de moderado a grave e na terapia de manutenção para supressão de manifestações recorrentes do ENL (MATTHEWS & MCCOY, 2003).

Atualmente, se tem conhecimento de que a Talidomida também pode ser utilizada na terapia de patologias como o lúpus, câncer, leucemia, vitiligo, aftas e tuberculose, o que mostra ser um importante fármaco para a população, mas, que sem o correto controle e informação, principalmente no que tange a sociedade em geral, pode voltar a fazer novas vítimas (SOUZA et al., 2012).

Segundo Brandão (2010) em 2010, cientistas japoneses descobriram através de testes em animais, como a talidomida ocasiona a má-formação congênita, abrindo a possibilidade de uma reformulação em sua estrutura química, visando um uso mais seguro.

Pesquisa realizada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) revela que sete em cada dez responsáveis pelas farmácias do Sistema Único de

Saúde (SUS) não são farmacêuticos e que a maioria (58%) dos profissionais que estão atuando nas farmácias do Sistema é da área da enfermagem. O Conselho Federal de Farmácia entende que ausência de farmacêuticos, nas farmácias do SUS, fere a legislação, representa exercício ilegal da profissão, expõe usuários do medicamento a graves problemas de saúde e onera o sistema (BRANDÃO, 2010).

A RDC n.º 34, de 20 de abril de 2000, autoriza a utilização da Talidomida no tratamento de mieloma múltiplo refratário à quimioterapia.

A Talidomida faz parte da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename 2010). Está classificada na lista de substâncias imunossupressoras sujeita a notificação de receita especial (RDC 36/2011).

De acordo com a Portaria SVS/MS 344/1998, o profissional farmacêutico é responsável pela guarda e dispensação desse medicamento. A dispensação deve ser mediante apresentação e retenção da receita, da notificação de receita específica para Talidomida e do termo de consentimento informado, sendo realizada em condições apropriadas com a necessária orientação do farmacêutico, para que não haja uso indevido, entre outras ocorrências relacionadas à falta de informação no ato da dispensação.

Passados cinco décadas da tragédia, dados retirados do site da ANVISA mostram que a Talidomida ainda vem fazendo vítimas pelo Brasil, apresentando casos recentes no norte, nordeste e sul do país, conforme apresentado abaixo:

Em 2005 no município de Ouro Preto – RO, a mãe tomou a talidomida que era usada pelo marido no tratamento da hanseníase. "Ele nunca foi informado corretamente sobre os riscos, nunca assinou termo de consentimento", diz Claudia Maximino, presidente da associação das vítimas da talidomida. O bebê nasceu sem os braços e sem as pernas.

No Maranhão, em 2006 uma criança nasceu sem os braços. A mãe tinha tido hanseníase e recebeu a prescrição da talidomida sem informações sobre os métodos de contracepção que ela deveria adotar. O mais grave é que só suspeitaram quando a criança foi tomar a vacina Bacilo de Calmette-Guérin (BCG), o caso foi reportado ao Ministério da Saúde. A criança tinha uma má formação cardíaca e morreu em São Paulo.

No município de Cajari estado do Maranhão em dezembro de 2010 nasceu uma criança sem os braços e sem as pernas. A mãe já havia feito tratamento para a Hanseníase de forma incorreta. Em 2009, conseguiu Talidomida ilegalmente no

posto de saúde e se automedicou. Também há no município de Cajari uma investigação em curso, trata se de uma criança de 12 anos, suspeita de ter sofrido má-formação devido ao uso de Talidomida pela mãe.

No Rio Grande do Sul, uma garota de 17 anos usou a talidomida da mãe, que fazia tratamento contra um mieloma. Ela deu à luz a gêmeos, ambos com má formações, um morreu após nascer.

Em seu estudo Borges; Guerra e Aarestrup (2007) concluem que a Talidomida possui um elevado poder terapêutico, porém necessita de mais estudos comprobatórios, principalmente ao que se refere à utilização nas neoplasias.

4.2 FARMACOLOGIA

4.2.1 Características Farmacológicas

Tem-se a apresentação de informações técnicas, mais precisamente das características farmacológicas, estas retiradas de Meira et al. (2004)

A glutarimida apresenta um centro assimétrico simples e pode existir em duas formas opticamente ativas: S(-) e R(+), que apresentam rotação óptica igual a zero

Quando administrada, a talidomida quiral pura converte-se para a mistura racêmica, sendo as configurações R e S mais tóxicas individualmente do que a mistura. Estudos sugerem que a configuração R seria a responsável pelo efeito hipnótico, enquanto a configuração S estaria correlacionada às propriedades sedativa, teratogênica e imunomoduladora. Não foi elucidada a configuração que determina sua neurotoxicidade.

4.2.2 Mecanismo de Ação

Salienta-se que o conteúdo exposto nos subitens mecanismo de ação e indicações foram retirados da bula (Anexo 3) do medicamento produzido pela Fundação Ezequiel Dias – FUNED (2009)

É derivado do ácido glutâmico, relacionado quimicamente a glutetimida e clortalidona, que apresenta ação sedativa/hipnótica, antiinflamatória, moduladora da resposta imune e teratogênica. Foi bem estabelecido que a talidomida não tem função antibacteriana e antimicótica. Assim, a sua utilidade clínica parece dever-se às suas propriedades antiinflamatória e imunomoduladora.

O mecanismo responsável pela atividade clínica do medicamento não foi completamente elucidado, apesar de ter sido, primeiramente, reconhecido como agente sedativo.

O efeito teratogênico pode ser explicado por três hipóteses:

Alteração do desenvolvimento da crista neural; Inibição da angiogênese em células cardíacas dos embriões e/ou; Redução dos receptores de adesão de células-mãe que originam os membros superiores e inferiores e das células cardíacas de embriões.

Embora os mecanismos antiinflamatórios e imunomoduladores não estejam definidos, análises farmacológicas detalhadas indicam que os efeitos clínicos não resultam dos metabólitos, mas da própria molécula da talidomida.

Estudos in vitro e in vivo demonstraram que a talidomida inibe a produção do fator de necrose tumoral- α (TNF- α) em monócitos, acelerando ostensivamente a degradação dos transcritos de ácido ribonucléico (RNA) do TNF- α . Outros estudos sugerem que a talidomida pode induzir a redução de receptores para integrina e outras proteínas de adesão à superfície; reduzir a produção de IgM; alterar as razões de células T CD4/CD8; e/ou

inibir a angiogênese. Entretanto, a proliferação de linfócitos parece não ser afetada pela talidomida.

Nos pacientes com eritema nodoso da lepra (ENL) (reação hansênica tipo II), a talidomida reduz a circulação de TNF- α ; esta ação pode estar relacionada à capacidade do fármaco em reduzir os sintomas locais e sistêmicos do ENL, e reduzir o número de neutrófilos e células T CD4 nas lesões. Em outros processos inflamatórios com acumulação de células mononucleares, incluindo o lúpus discóide

eritematoso, a talidomida reduz tanto a fagocitose quanto a quimioluminescência dos monócitos, indicando que o fármaco pode diminuir a inflamação e o dano ao tecido, suprimindo a produção de radicais livres derivados do oxigênio e outros mediadores envolvidos nas respostas inflamatórias.

Na doença enxerto contra hospedeiro (DECH), a talidomida liga-se menos avidamente a linfócitos T auxiliares do que a linfócitos T supressores e citotóxicos. Este modelo de ligação suprime a atividade dos linfócitos T auxiliares enquanto permite o desenvolvimento dos linfócitos T citotóxicos e supressores; estas últimas células possuem uma função crítica em manter a DECH em xeque e em promover a tolerância ao transplante. Estudos pré-clínicos da talidomida sugerem que estas drogas agem contra o mieloma múltiplo de várias formas. Primeiro, parece haver um efeito direto sobre a célula do mieloma e/ou sobre a célula estromal da medula óssea que inibe o crescimento e a sobrevivência do tumor. Segundo, a adesão das células do mieloma às células estromais da medula óssea desencadeia a secreção de citocinas, que aumenta o crescimento e a sobrevivência das células do mieloma e confere resistência à droga; de suma importância, a talidomida modula as interações adesivas e portanto pode alterar o crescimento e a sobrevivência das células tumorais e a sua resistência à droga. Terceiro, as citocinas secretadas no micro-ambiente da medula óssea pelas células do mieloma e/ou pelas células estromais da medula óssea, tais como interleucina (IL)-6, IL-1b, IL-10 e TNF- α , podem aumentar o crescimento e a sobrevivência das células do mieloma, e a talidomida pode alterar sua secreção e bioatividade. Quarto, a talidomida diminui a secreção do fator de crescimento endotelial vascular, da IL-6 e do fator de crescimento básico dos fibroblastos pelas células do mieloma e/ou pelas células estromais da medula óssea.

Outras ações:

Nos casos de infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), a talidomida suprime a replicação viral, diminui a carga viral, e aumenta o bem-estar do paciente reduzindo a febre induzida pelo TNF- α , o mal-estar, a fraqueza muscular e a caquexia no paciente imunodeprimido. Estudos in vitro sugerem que a talidomida inibe seletivamente a produção de TNF- α pelos monócitos.

Resultados a partir de estudos em humanos e animais sugerem uma ação sobre o sistema endócrino. O hipertireoidismo melhorou em alguns pacientes que receberam talidomida. A captação de iodo pela glândula tireóide foi levemente diminuída, e o mixedema foi visto ocasionalmente. Relatou-se um aumento na secreção urinária de 17-hidroxycorticosteróides associados com hipoglicemia.

4.2.3 Indicações

Tratamento da reação hansênica do tipo eritema nodoso ou tipo II: é indicada para manifestações cutâneas moderadas a graves. Não é recomendado como monoterapia no tratamento da reação hansênica tipo II, na presença de neurite moderada a grave.

Tratamento da reação hansênica do tipo eritema nodoso ou tipo II recidivante: é indicada como terapia de manutenção para prevenção e supressão das manifestações da reação hansênica do tipo eritema nodoso recidivante. Tratamento da úlcera aftosa associada à imunodeficiência: é indicada no tratamento de úlceras aftóides em pacientes infectados pelo HIV, que não respondem ao tratamento com colchicina, dapsona e corticosteróides. A infecção causadora da lesão deve ser excluída antes de considerar o tratamento com a talidomida.

Tratamento da doença do enxerto contra hospedeiro: é indicada no tratamento da doença enxerto contra hospedeiro refratária à terapêutica padrão. O tratamento somente poderá continuar após 3 meses, se houver comprovação laboratorial da remissão da doença.

Tratamento do lúpus eritematoso: é indicada para pacientes com diagnóstico de lúpus eritematoso, em qualquer de suas formas clínicas com manifestações cutâneas resistentes aos tratamentos convencionais.

4.2.4 Comparação entre as Legislações: RDC nº 11/2011 Versus Portaria SVS/MS nº 354/97 (SOUZA et al., 2012).

Apresenta-se a seguir um quadro comparativo entre a RDC nº 11/2011 (Anexo 1) e Portaria SVS/MS nº 354/97 (Anexo 2). Segue abaixo a legenda correspondente, a saber:

- RDC nº 11/2011 = Portaria nº 354/97
 - RDC nº 11/2011 ≠ Portaria nº 354/97

Quadro 1 – Comparativo das Legislações: RDC nº 11/2011 Versus Portaria SVS/MS nº 354/97.

RDC Nº 11/2011	PORTARIA Nº 354/1997
CONDIÇÕES GERAIS	
Qualquer atividade (produzir, armazenar, vender, etc.) com a substância Talidomida ou medicamento que a contenha é obrigatório a obtenção de Autorização Especial (ANVISA).	
Somente é liberada a obtenção de Autorização Especial para: <ul style="list-style-type: none"> - Indústrias farmoquímicas autorizadas - Laboratórios oficiais fabricantes do medicamento Talidomida 	A Autorização Especial era liberada para empresas que comprovassem possuir condições técnicas.
Os casos de utilização de Talidomida com a finalidade de ensino e/ou	

pesquisa técnico científica – solicita à Anvisa Autorização Especial Simplificada para Estabelecimentos de Ensino e Pesquisa.	
Proibido qualquer atividade com a substância ou medicamento que a contenha em estabelecimentos de comércio farmacêutico e correlatos.	
Proibido distribuir amostras-grátis e propaganda com a substância Talidomida ou medicamento que a contenha.	
INDICAÇÃO	
<p>Indicação prevista para o tratamento com a Talidomida:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hanseníase: reação hansênica tipo eritema nodoso tipo II. - DST/AIDS: úlcera aftóide idiopática em pacientes portadores de HIV/AIDS. - Doença crônico-degenerativa: lúpus eritematoso sistêmico e doença enxerto contra hospedeiro. 	
<p>Inclusão de previsão para o tratamento com a Talidomida:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mieloma Múltiplo. 	
FABRICAÇÃO DO MEDICAMENTO TALIDOMIDA	
Somente por laboratórios oficiais de acordo com a programação do Ministério da Saúde.	Efetuada por laboratórios oficiais para atender a programas oficiais. No entanto, era permitido, em caráter complementar, para a iniciativa privada.
CADASTRAMENTO E CREDENCIAMENTO	
<p>A autoridade sanitária competente deve:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Credenciar as unidades públicas dispensadoras do medicamento Talidomida (Formulário para Credenciamento de Unidades Públicas Dispensadoras – validade um ano). - Cadastrar os prescritores do medicamento Talidomida (Formulário para Cadastro dos Prescritores de Talidomida). <p>A Área de Assistência Farmacêutica das Secretarias Estaduais de Saúde devem:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cadastrar os usuários de Talidomida. 	

<p>Elaboração do Cadastro Nacional de Usuários de Medicamento à base de Talidomida</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ministério da Saúde – responsável pela criação e manutenção. - Secretarias Estaduais de Saúde – responsáveis pela alimentação de informações. 	
PRESCRIÇÃO	
<p>Realizada por meio de Notificação de Receita de Talidomida acompanha do Termo de Responsabilidade/Esclarecimento.</p>	
<p>Caso excepcional – prescrição para mulheres em idade fértil.</p> <ul style="list-style-type: none"> - exclusão de gravidez pelo uso de método sensível. - comprovação de utilização de, no mínimo, dois métodos efetivos de contracepção, sendo pelo menos um de barreira. <p>Caso excepcional – prescrição para mulheres em idade fértil era necessário:</p> <ul style="list-style-type: none"> - exclusão de gravidez em curso. - quando indispensável à utilização e esgotados todos os outros recursos terapêuticos. - cumpridas as exigências: os casos sejam encaminhados para unidades de referência, devidamente justificado através de relatório de encaminhamento pormenorizado preenchido por médico responsável pelo caso; os serviços de referência constituíam comitês de ética médica para apreciação desses casos; seja assegurado o uso de métodos contraceptivos que impeçam a ocorrência de gravidez durante a utilização da droga. 	
NOTIFICAÇÃO DE RECEITA DE TALIDOMIDA	
<p>Autoriza a dispensação.</p> <ul style="list-style-type: none"> - deve conter somente o medicamento talidomida. - validade em toda unidade federativa. - quantidade dispensada, máximo, para tratamento de 30 dias. - na cor branca. 	
<p>Validade por 20 dias e em duas vias.</p>	<p>Validade por 15 dias e não especificava o número de vias.</p>
TERMO DE RESPONSABILIDADE/ESCLARECIMENTO	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Termo de Responsabilidade/Esclarecimento assinado pelo prescritor e pelo paciente. 3 vias: prontuário, unidade pública 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Termo de Responsabilidade era assinado pelo prescritor. 2 vias: prontuário e Coordenação Estadual do Programa pertencente.

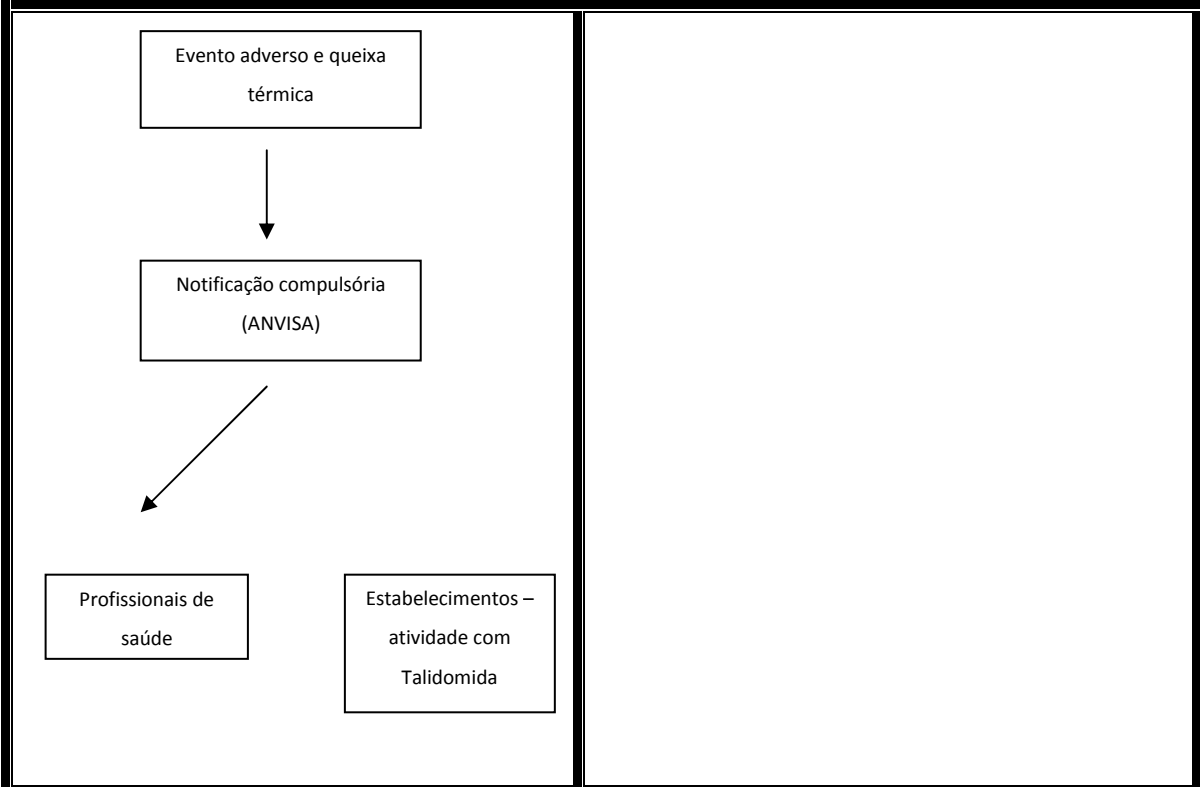
dispensadora e paciente.	
DISPENSAÇÃO	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dispensado somente por farmacêutico. <p>Mediante apresentação da Notificação de Receita de Talidomida e Termo de Responsabilidade/Esclarecimento.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mediante apresentação da Notificação de Receita de Talidomida. <p>Receber no ato da dispensação o Termo de Esclarecimento.</p>
<p>No ato da dispensação (farmacêutico):</p> <ul style="list-style-type: none"> - preencher os campos existentes na Embalagem Secundária. - orienta o paciente sobre o uso correto, conforme prescrição médica, e os riscos relacionados. 	
<p>Notificação de Receita de Talidomida:</p> <p>1ª via: devolvida ao paciente e carimbada (comprovante de dispensação).</p> <p>2ª via: retida na unidade pública dispensadora.</p>	
Proibida a violação da embalagem secundária para dispensação.	
Proibido o fracionamento do medicamento Talidomida.	
ESCRITURAÇÃO E BALANÇOS	
<p>Escriturar toda a movimentação do estoque em livros físicos ou informatizados.</p> <p>Os livros devem ser preenchidos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pelo responsável técnico. - todos os campos. - em ordem cronológica. - atualizado no prazo máximo de 7 dias. 	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Livro de Registro Específico para a substância ou o medicamento Talidomida <p>- Indústria farmoquímica e</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Relação Mensal de Venda - Arquivamento por 5 anos. ▪ Livros de Registros - Arquivamento por 10 anos.

<p>farmacêutica.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Arquivamento por 5 anos. ▪ Livro de Registro para Movimentação do Medicamento à base de Talidomida - Unidades públicas dispensadoras. - Arquivamento por 10 anos. <div style="display: flex; justify-content: space-around; margin-top: 10px;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 40%;">Unidades públicas dispensadoras</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 40%;">Laboratórios oficiais</div> </div> <p style="margin-top: 20px;">Arquivar por dois anos:</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; margin-top: 10px;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 40%;">Mapa Trimestral Compensado MTC</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 40%;">Relação mensal de venda de medicamento sujeito a controle</div> </div> <div style="margin-top: 20px; text-align: center;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 30px; display: inline-block;">3 vias</div> <div style="display: flex; justify-content: center; gap: 100px; margin-top: 10px;"> <div style="text-align: center;">↓</div> <div style="text-align: center;">↓</div> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 150px; margin: 10px auto; text-align: center;">Autoridade Sanitária</div> </div>	<p>Consolidado de informações das notificações de receitas.</p>
<p>Todo estabelecimento – elaborar balanços.</p>	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Balanços: Trimestrais. Anuais. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Balanços: Mensais. Trimestrais. Anuais.
<p>GUARDA DA TALIDOMIDA</p>	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nas unidades públicas dispensadoras: Sob chave 	

<p>Acesso restrito Acesso monitorado Sob responsabilidade do responsável técnico Local destinado a guarda exclusiva (Talidomida e Portaria nº 344/2010)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nos hospitais: Proibido estoque fora da farmácia hospitalar. ▪ Ambiente doméstico (paciente): O prescritor deve orientar a guardar Local seguro. Local fechado. Local que evite o acesso de outras pessoas. 	
EMBALAGEM	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ A embalagem primária deve conter: <ul style="list-style-type: none"> - a identificação e a concentração do produto (cor preta Pantone Processo Black C) - Frases (letras pretas e legíveis): <ol style="list-style-type: none"> a) "Uso sob Prescrição Médica."; b) "Sujeito a Retenção de Receita."; e c) "Proibida a Venda no Comércio."; - Frases (em destaque e em cor vermelha Pantone Vermelho 485 C): <ol style="list-style-type: none"> a) "Proibida para mulheres grávidas ou com chance de engravidar."; b) "Talidomida causa o nascimento de crianças sem braços e sem pernas."; c) "Este medicamento é só seu, não passe para ninguém."; d) "Este medicamento não provoca aborto." - círculo, em cor preta Pantone Processo Black C, com a palavra ATENÇÃO em cor vermelha Pantone Vermelho 485 C. 	<p>Embalagem primária:</p> <ul style="list-style-type: none"> - impressa em cor preta e em destaque de forma legível e clara o desenho indicativo (pictograma) de um rosto de mulher tomando o medicamento inserido em um círculo cortado por um "X" indicativo de proibição tendo ao lado os dizeres: <ul style="list-style-type: none"> ▪ proibido para mulheres em idade de ter filhos ▪ pode causar o nascimento de crianças sem braços e sem pernas
Embalagem secundária deve conter:	Embalagem secundária deve conter:

<p>Parte frontal:</p> <ul style="list-style-type: none"> - a identificação e a concentração do produto (cor preta Pantone Processo Black C). - frase: "Talidomida causa o nascimento de crianças sem braços e sem pernas." (letras vermelhas, Pantone Vermelho 485 C). - imagem, não identificável, de uma criança acometida pela Síndrome da Talidomida. - Texto: "Proibida para mulheres grávidas ou com chance de engravidar. (Lei nº 10.651 de 16/04/03 e RDC nº 11, de 22 março de 2011)" (em faixa de cor preta com em letras brancas em Pantone Processo Black C). - Frase: "Uso sob Prescrição Médica." e "Sujeito a Retenção de Receita." (em faixa de cor vermelha com letras brancas em Pantone Vermelho 485 C). 	<p>Parte frontal:</p> <ul style="list-style-type: none"> - a identificação e a concentração do produto (letras vermelhas). - Texto em letras legíveis: "Talidomida pode causar o nascimento de crianças sem braços e sem pernas" (letras pretas). "Não deixe que isto aconteça na sua família" (letras vermelhas). - desenho indicativo (pictograma) de um rosto de mulher tomando o medicamento inserido em um círculo de no mínimo 20 mm de diâmetro, cortado por um "X" vermelho indicativo de proibição. - frase: "proibido para mulheres em idade de ter filho" (letras brancas e legíveis). - frase: "sujeito a retenção de receita" (letras pretas).
--	--

FARMACOVIGILÂNCIA



DEVOLUÇÕES	
<p>O prescritor e o dispensador devem orientar ao paciente a devolução do medicamento Talidomida às unidades públicas dispensadoras, nos casos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Interrompido o uso. - Medicamento vencido. - Medicamento violado. - Medicamento avariado. - Outras condições que impeçam o uso. 	
DESCARTE	
<p>Na unidade publicada dispensadora, o estoque destinado ao descarte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Manter em local identificado, segregado e trancado com chave. - Realizar registro da quantidade e localização. <ul style="list-style-type: none"> ▪ Descarte exclusivo por incineração, após autorização da autoridade sanitária competente pela emissão do Termo de Incineração. 	
FISCALIZAÇÃO	
<p>Compete as autoridades sanitárias competentes dos Estados, Municípios e Distrito Federal, quando necessário a participação da Anvisa fiscalizar qualquer atividade relacionada à substância Talidomida.</p>	
DISPOSIÇÕES FINAIS	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ A substância Talidomida segue as exigências estabelecidas na Portaria SVS/MS n° 344/98 E Portaria n° 6/99. ▪ Proibido doação de substância Talidomida e medicamento à base de Talidomida. 	

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none">▪ Responsabiliza o Ministério Público a promover campanhas permanentes de educação sobre o uso da Talidomida.▪ Responsabiliza o Ministério da Saúde, Secretarias de Saúde e autoridades sanitárias a realizar treinamento periódico e permanente para profissionais de saúde sobre as determinações da RDC nº 11/2011. | |
|---|--|

Fonte: Adaptado de SOUZA et al., 2012.

Com o estudo de SOUZA et al., 2012 podemos concluir que na RDC nº 11/2011 o mieloma múltiplo é acrescentado como item de prescrição, além de possibilitar a administração em mulheres em idade fértil desde que utilizem dois métodos anticoncepcionais, sendo um de barreira, ainda restringe que a receita seja utilizada na região onde foi prescrita, aumenta a validade da receita de 15 dias para 20 dias, permite apenas aos órgãos oficiais fabricarem o medicamento e acrescenta o termo de responsabilidade devendo ser assinado pelo médico e pelo paciente, que deve ser arquivado por 10 anos.

CONCLUSÃO

Reconhece-se a Talidomida como sendo um fármaco de alto poder terapêutico apesar de seus graves efeitos teratogênicos, o que se exige uma forte regulação, bem como uma dispensação controlada.

Percebe-se que com a RDC nº11/2011 houve avanços significativos, a exemplo do acréscimo do mieloma múltiplo no rol de prescrição, bem como a alteração da validade da receita de 15 para 20 dias, além do termo de responsabilidade deverá ser assinado pelo médico e pelo paciente.

A própria operacionalização do processo de utilização da Talidomida no sistema local de saúde faz suscitar alguns questionamentos, a saber: O farmacêutico está inserido no programa da Hanseníase? A dispensação é feita somente pelo farmacêutico? A guarda desta medicação está sob responsabilidade do farmacêutico?

Percebe-se que tais questionamentos só poderão ser respondidos mediante a realização de estudos para a identificação dos locais onde é dispensada a Talidomida.

Assim, vale mencionar que a legislação é bem elaborada e garante que se cumprida pode proteger o paciente do efeito teratogênico desta substância.

REFERÊNCIAS

BRANDÃO, Aloísio. CFF alerta: falta de farmacêuticos, nas farmácias do SUS, representa perigo. **Pharmacia Brasileira**, n. 78, p. 24,25, outubro 2010. Disponível em: <http://cff.org.br/sistemas/geral/revista/pdf/128/024a025_farmacia_do_sus.pdf>. Acesso em: 18 janeiro 2011.

BRANDÃO, Aloísio; MATOS, Ana Paula. Talidomida: Descobertas, Possibilidades, Polêmicas, Cautela. **Pharmacia Brasileira**, p. 15-18, jul./ago. 2010. Disponível em: <www.cff.org.br/sistemas/geral/revista/pdf/.../015a018_talidomida.pdf>. Acesso em: 13 janeiro 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename 2010), 7º Edição, Brasília/DF, 2010, Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/renome2010final.pdf>. Acesso em 13 janeiro 2012.

FRÖEHLICH, Pedro Eduardo; BORGES, Larissa de Godoy. Talidomida – Novas Perspectivas para Utilização como Antiinflamatório, Imunossupressor e Antiangiogênico. **Revista Da Associação Médica Brasileira**, Porto Alegre/RS, 49(1): p. 96-102, 2003.

FUNED Talidomida. Responsável Técnico: Juliana Souki Diniz. Belo Horizonte: Fundação Ezequiel Dias – FUNED. Bula de remédio.

MATTHEWS, S. James; MCCOY, Christopher. Thalidomide: A Review of Approved and Investigational Uses. **Clinical Therapeutics**, Boston, Massachusetts, Vol. 25, Nº 2, p. 342-395, 2003.

MEIRA, Maria Emília Costa. et al. Talidomida: Revisão Bibliográfica e Atualização da Bula, Conforme Resolução RDC Nº 140/03. **Vigilância em Saúde**. Escola de Governo em Saúde – (Coleção Escola de Governo. Série Trabalhos de Alunos. Vigilância em Saúde; n.1), Rio de Janeiro, p. 81-133, 2004. Disponível em: <<http://funed.mg.gov.br/wp-content/uploads/2012/04/Monografia-Talidomida.pdf>>. Acesso em: 20 janeiro 2012.

OLIVEIRA, Maria Auxiliadora; BERMUDEZ, Jorge Antônio Zepeda; SOUZA, Arthur Custódio Moreira de. Talidomida no Brasil: vigilância com responsabilidade compartilhada? **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, 15(1): p. 99-112, jan./mar. 1999. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/csp/v15n1/0040.pdf>>. Acesso em: 20 janeiro 2012.

RAJKUMAR, S.V. Thalidomide: Tragic Past and Promising Future. **Mayo Clin. Proc.**, v. 79, n. 7, p. 899-903, 2004. Disponível em: <<http://download.journals.elsevierhealth.com/pdfs/journals/0025-6196/PIIS0025619611621575.pdf>>. Acesso em: 05 Julho 2012.

SANTOS JR., Manoel Fernando Queiros dos; LOMBARDI, Clovis; BELDA, Walter. Talidomida: Uma Revisão da Literatura. **Hansen. Int.**, 6(2):136-145, setembro 1981. Disponível em: < www.ilsl.br/revista/index.php/hi/article/view/525/494>. Acesso em: 18 janeiro 2012.

SOUZA, P. M. et al. Talidomida, o que mudou com a RDC 11/2011. p. 54-61, Brasília, 2012. Disponível em: <<http://fs.unb.br/boletimfarmacologicohub/livrofinal1.pdf>>. Acesso em: 20 abril 2012.

WANNMACHER, Lenita. A volta da talidomida: qual é a evidência? **Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde** – Brasil, 2005. ISSN 1810-0791 Vol. 2, Nº9. Brasília, agosto de 2005. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/novo_talidomida.pdf>. Acesso em: 12 janeiro 2012.

ANEXOS

ANEXO 1 – RDC 11/2011**RESOLUÇÃO - RDC Nº 11, DE 22 DE MARÇO DE 2011**

Dispõe sobre o controle da substância Talidomida e do medicamento que a contenha.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição que lhe confere o inciso IV do art. 11 do Regulamento da ANVISA aprovado pelo Decreto nº 3.029, de 16 de abril de 1999, e tendo em vista o disposto no inciso II e nos §§ 1º e 3º do art. 54 do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Portaria nº 354 da ANVISA, de 11 de agosto de 2006, republicada no DOU de 21 de agosto de 2006, em reunião realizada em 21 de março de 2011, e adota a seguinte Resolução de Diretoria Colegiada e eu, Diretor-Presidente Substituto, determino a sua publicação:

Art. 1º Fica aprovado o Regulamento Técnico sobre as atividades que envolvam a substância Talidomida (DCB 08266 e CAS nº 50-35-1) e o medicamento que a contenha.

CAPÍTULO I**DAS DISPOSIÇÕES INICIAIS**

Art. 2º Para efeitos desta norma serão adotadas as seguintes definições:

I - amostras de referência: amostras de matérias-primas e de produtos terminados mantidas pelo fabricante, devidamente identificadas, por um período definido;

II - amostra-grátis: medicamento com a quantidade total ou específica da apresentação registrada na Anvisa, destinado à distribuição gratuita aos profissionais prescritores como ferramenta de publicidade;

III - autoridade sanitária competente: órgão diretamente responsável pela execução das ações de vigilância sanitária na região onde se localiza um determinado estabelecimento, conforme o princípio da descentralização do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, definido na Lei Federal nº 8080/90;

IV - autorização especial: autorização concedida pela Anvisa a empresas, instituições e órgãos, para o exercício de atividades de extração, produção, fabricação, beneficiamento, distribuição, transporte, preparação, manipulação, fracionamento, importação, exportação, transformação, embalagem, reembalagem e armazenamento das substâncias sujeitas a controle especial, bem como dos medicamentos que as contenham;

V - autorização especial simplificada para estabelecimento de ensino e pesquisa: documento expedido pela Anvisa aos estabelecimentos de ensino e pesquisa para adquirir e utilizar as substâncias sujeitas a controle especial para tal finalidade;

VI - balanço de substâncias psicoativas e outras sujeitas a controle especial (BSPO): documento elaborado trimestralmente e anualmente pelas farmácias, inclusive as hospitalares ou de unidades equivalentes de assistência médica, indústrias farmacêuticas, farmoquímicas e químicas, importadores e distribuidores que manipulem, importem, produzam, fabriquem e/ou distribuam substâncias sujeitas a controle especial;

VII - desvio de qualidade: afastamento dos parâmetros de qualidade estabelecidos para um produto;

- VIII - dispositivo de emergência de medicamentos controlados: utensílio ou local destinado à guarda, com segurança, de medicamentos sujeitos a controle especial para aplicação em casos de emergência;
- IX - documento oficial de identificação: documento que atesta a identificação civil, como carteira de identidade, carteira de trabalho, carteira profissional, passaporte, carteira de identificação funcional ou outro documento público que permita a identificação civil. Os documentos de identificação militares são equiparados aos documentos de identificação civis;
- X - efeitos teratogênicos: efeitos adversos sobre o feto em desenvolvimento, como más-formações físicas ou deficiências funcionais;
- XI - embalagem primária: embalagem que mantém contato direto com o medicamento;
- XII - embalagem secundária: embalagem externa do produto, que está em contato com a embalagem primária ou envoltório intermediário, podendo conter uma ou mais embalagens primárias;
- XIII - embalagem terciária: embalagem externa do produto, que está em contato com a embalagem secundária, podendo conter uma ou mais embalagens secundárias. A embalagem terciária precisa conter todas as informações de rotulagem constantes na embalagem secundária, diferindo apenas na descrição da quantidade do produto;
- XIV - embalagem de transporte: embalagem utilizada para o transporte de medicamentos acondicionados em suas embalagens primárias, secundárias ou terciárias;
- XV - escrituração: procedimento de registro da movimentação das entradas, saídas e perdas de substâncias ou medicamentos sujeitos a controle especial;
- XVI - revista indexada: revista que faz parte de uma base de dados referencial;
- XVII - folheto informativo: folheto contido na embalagem terciária que orienta o profissional de saúde quanto aos riscos relacionados ao medicamento Talidomida;
- XVIII - formulário de justificativa de uso do medicamento à base de Talidomida: formulário preenchido pelo prescritor para a solicitação de autorização da Anvisa para uso do medicamento Talidomida em doenças não previstas neste Regulamento;
- XIX - laboratório oficial fabricante: o laboratório oficial do ministério da saúde ou congêneres da União, dos Estados e do Distrito Federal, com competência, por convênio, para a análise de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, bem como a produção de medicamentos para o Sistema Único de Saúde;
- XX - Livro de Registro Específico (LRE): livro destinado ao registro da movimentação em ordem cronológica de estoque (entradas, saídas e perdas) de substâncias sujeitas a controle especial, bem como medicamentos que as contenham;
- XXI - Livro de Registro para Movimentação do Medicamento à Base de Talidomida: livro destinado ao registro da movimentação em ordem cronológica de estoque (entradas, saídas e perdas) do medicamento Talidomida nas unidades públicas dispensadoras;
- XXII - Mapa trimestral Consolidado (MTC): mapa destinado ao registro das Notificações de Receita de Talidomida dispensadas nas unidades públicas dispensadoras a cada trimestre;
- XXIII - menarca: primeiro período de menstruação;
- XXIV - menopausa: última menstruação fisiológica da mulher, decorrente da perda da atividade folicular ovariana;
- XXV - métodos contraceptivos: maneiras, instrumentos e conjuntos de meios cujo objetivo é evitar uma gravidez indesejada;

- XXVI - métodos de barreira: métodos de anticoncepção que colocam obstáculos mecânicos ou químicos à penetração dos espermatozoides no canal;
- XXVII - notificação compulsória: notificação obrigatória de efeito adverso relativo ao uso de um medicamento;
- XXVIII - notificação de receita de Talidomida: documento utilizado para prescrição do medicamento Talidomida e que, junto ao termo de responsabilidade/esclarecimento, autoriza a dispensação deste;
- XXIX - padrão de referência: exemplares de fármacos, impurezas, produtos de degradação, reagentes, dentre outros, altamente caracterizados e de mais elevada pureza, cujo valor é aceito sem referência a outros padrões;
- XXX - preservativo masculino: envoltório de látex que recobre o pênis durante o ato sexual e retém o esperma por ocasião da ejaculação impedindo o contato com a vagina, assim como impede que os microorganismos da vagina entrem em contato com o pênis ou vice-versa;
- XXXI - Relação Mensal de Venda de Medicamentos Sujeitos a Controle Especial (RMV): documento que se destina ao registro das vendas mensais de medicamentos sujeitos a controle especial;
- XXXII - relatório de evolução do caso: documento elaborado pelo prescritor, onde é relatada a evolução do caso clínico do paciente em tratamento com o medicamento Talidomida;
- XXXIII - Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados (SNGPC) - sistema constituído por instrumentos informatizados de captura e tratamento de dados, disponibilizados via internet, sobre produção, circulação, comércio e uso de substâncias ou medicamentos sujeitos a controle especial;
- XXXIV - Sistema Nacional de Vigilância Sanitária – compreende o conjunto de ações definido pelo § 1º do art. 6º e pelos arts. 15 a 18 da Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, executado por instituições da Administração Pública direta e indireta da União, dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios, que exerçam atividades de regulação, normatização, controle e fiscalização na área de vigilância sanitária;
- XXXV - termo de responsabilidade/esclarecimento: documento no qual o prescritor responsabiliza-se pela informação ao paciente sobre os riscos e cuidados na utilização do medicamento Talidomida, e no qual o paciente confirma ter conhecimento desta orientação; e
- XXXVI - unidade pública dispensadora: unidade pública de saúde pertencente ao Sistema Único de Saúde.

CAPÍTULO II

DAS CONDIÇÕES GERAIS

Art. 3º Para produzir, fabricar, transformar, preparar, armazenar, fracionar, beneficiar, importar, exportar, vender, comprar, distribuir, dispensar, transportar ou executar quaisquer outras atividades com a substância Talidomida, ou medicamento que a contenha, é obrigatória a obtenção de Autorização Especial concedida pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA.

§ 1º Excetuam-se do disposto no "caput" deste artigo as unidades públicas dispensadoras de medicamento à base de Talidomida bem como os estabelecimentos e instituições que exerçam atividades de pesquisa.

§ 2º A petição de Autorização Especial será protocolizada pelos responsáveis da empresa junto à Anvisa, conforme Portaria SVS/MS nº. 344/98 e Portaria nº 6/99 ou as que vierem a substituí-las.

Art. 4º Ficam proibidos o fornecimento, o comércio ou qualquer outra atividade com a substância Talidomida ou o medicamento que a contenha.

§ 1º Excetuam-se do disposto no "caput" deste artigo as indústrias farmoquímicas devidamente autorizadas a exercer atividades relacionadas à substância química Talidomida, os laboratórios oficiais fabricantes do medicamento à base de Talidomida e as unidades públicas dispensadoras credenciadas.

§ 2º Os laboratórios oficiais fabricantes devem fornecer o medicamento Talidomida exclusivamente aos programas expressamente qualificados pela autoridade federal competente e a estabelecimentos de ensino/pesquisa devidamente autorizados pela Anvisa.

§ 3º É vedada a comercialização do medicamento Talidomida pelas unidades públicas dispensadoras credenciadas.

Art. 5º A fabricação do medicamento à base de Talidomida será efetuada somente por laboratórios oficiais, mediante programação do Ministério da Saúde.

Parágrafo único. Os laboratórios oficiais fabricantes devem atender à legislação sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial e serem detentores de registro do medicamento à base de Talidomida junto a Anvisa.

Art. 6º É proibida a manipulação da substância e do medicamento Talidomida em farmácias.

Art. 7º Além das normas que regulamentam as Boas Práticas de Fabricação e de Distribuição, Armazenamento e Transporte da produção farmacêutica em todo o Território Nacional, é obrigatório que as empresas forneçam e monitorem o uso de equipamentos de proteção individual e coletiva que protejam os trabalhadores da exposição ao produto em todas as etapas de produção da substância e da fabricação do medicamento Talidomida.

Parágrafo único. É proibida a presença de mulheres nas linhas de produção e fabricação, em quaisquer das etapas que levem à exposição ao produto.

CAPÍTULO III

DAS NOTAS FISCAIS

Art. 8º A compra, venda, transferência ou devolução da substância Talidomida, bem como dos medicamentos que a contenham, devem ser acompanhadas de nota fiscal.

§ 1º A nota fiscal a que se refere o "caput" deste artigo deverá apresentar a letra indicativa da lista de substâncias sujeitas a controle especial na qual a substância Talidomida está inserida, entre parênteses, após o nome da substância ou medicamento.

§ 2º A nota fiscal da substância Talidomida ou o medicamento que a contenha não poderá conter outras substâncias ou produtos.

CAPÍTULO IV

DA IMPORTAÇÃO E EXPORTAÇÃO

Art. 9º A importação e a exportação da substância Talidomida ou do medicamento que a contenha devem seguir as exigências previstas na Portaria SVS/MS nº. 344/98 e na Portaria nº 6/99 ou as que vierem a substituí-las. .

§ 1º O comércio internacional da substância Talidomida ou do medicamento que a contenha somente será permitido a estabelecimentos devidamente autorizados a exercerem atividades específicas com estes, e mediante justificativa técnica detalhada a ser avaliada pela ANVISA.

§ 2º Em caso de exportação, as autoridades brasileiras não são responsáveis pelo controle da substância Talidomida e pelo uso do medicamento que a contenha no país importador.

CAPÍTULO V

DO ENSINO E PESQUISA

Art. 10. Para a utilização da substância Talidomida ou do medicamento que a contenha com a finalidade de ensino e/ou pesquisa técnico-científica, o estabelecimento deverá solicitar à Anvisa uma Autorização Especial Simplificada para Estabelecimento de Ensino e Pesquisa, conforme RDC nº 99/2008 ou a que vier a substituí-la.

§ 1º A solicitação de que trata o "caput" deste artigo precisa estar acompanhada de parecer favorável do (s) comitê (s) de ética em pesquisa responsável (is) pela análise do projeto de ensino e/ou pesquisa, além dos documentos citados na RDC nº 99/2008 ou a que vier a substituí-la.

§ 2º Após a concessão da Autorização de que trata o "caput" deste artigo, a instituição de ensino e/ou pesquisa técnico-científica obterá o medicamento diretamente com o laboratório oficial fabricante.

§ 3º Caso haja quantidade não utilizada do medicamento Talidomida ao final da pesquisa, esta deverá ser entregue à Autoridade Sanitária Competente para descarte.

§ 4º A instituição de ensino e/ou pesquisa técnico-científica deverá enviar relatório resumido de conclusão da pesquisa à Anvisa, contendo a quantidade do medicamento Talidomida obtida, utilizada, descartada e/ou entregue à Autoridade Sanitária Competente.

CAPÍTULO VI

DO CADASTRAMENTO E CREDENCIAMENTO

Art. 11. As unidades públicas dispensadoras e os prescritores do medicamento à base de Talidomida devem ser credenciados e cadastrados, respectivamente, pela autoridade sanitária competente.

§ 1º As unidades públicas dispensadoras, inclusive as pertencentes a unidade hospitalar ou equivalente de assistência médica, devem ser credenciadas por meio do preenchimento do Formulário para Credenciamento de Unidades Públicas Dispensadoras (Anexo I desta Resolução).

§ 2º Os prescritores devem ser cadastrados por meio do preenchimento do Formulário para Cadastramento dos Prescritores de Talidomida (Anexo II desta Resolução).

Art. 12. Caso a unidade pública dispensadora não cumpra os requisitos para o credenciamento, a autoridade sanitária competente deverá encaminhar cópia do Formulário (Anexo I desta Resolução) ao diretor da unidade pública dispensadora com as informações sobre as não-conformidades descritas no campo "Observações" do citado Anexo I.

Parágrafo único. O credenciamento das unidades públicas dispensadoras possui validade de 1 (um) ano e deve ser renovado após o término deste prazo.

Art. 13. Para realização do cadastramento, os prescritores devem apresentar original e cópia do Registro no Conselho Regional de Medicina e dos demais documentos comprobatórios das informações inseridas no Formulário para Cadastramento dos Prescritores de Talidomida (Anexo II desta Resolução), sendo que as cópias desses documentos devem permanecer anexadas a este.

Parágrafo único. Os prescritores, obrigatoriamente, devem informar à autoridade sanitária competente qualquer alteração nos dados apresentados no momento do cadastramento.

Art. 14. Os usuários do medicamento à base de Talidomida devem ser cadastrados pela Área de Assistência Farmacêutica das Secretarias Estaduais de Saúde.

Art. 15. O Ministério da Saúde será responsável pela criação e manutenção do Cadastro Nacional de Usuários do Medicamento à Base de Talidomida, o qual será

alimentado por meio de informações fornecidas pelas Secretarias Estaduais de Saúde.

CAPÍTULO VII DA PRESCRIÇÃO

Seção I

Das Condições Gerais

Art. 16. O medicamento à base de Talidomida poderá ser prescrito de acordo com as indicações listadas no Anexo III desta Resolução e descritas na bula aprovada pela Anvisa.

Art. 17. A prescrição do medicamento Talidomida somente poderá ser realizada por médicos inscritos no Conselho Regional de Medicina (CRM).

Art. 18. A prescrição de medicamentos à base de Talidomida deve ser realizada por meio de Notificação de Receita de Talidomida acompanhada do Termo de Responsabilidade/Esclarecimento.

Art. 19. Devido aos graves efeitos teratogênicos, o medicamento à base de Talidomida somente poderá ser prescrito para mulheres em idade fértil após avaliação médica com exclusão de gravidez através de método sensível e mediante a comprovação de utilização de, no mínimo, 2 (dois) métodos efetivos de contracepção para mulheres em uso de talidomida (Anexo IV desta Resolução), sendo pelo menos 1 (um) método de barreira.

§ 1º Excluem-se do disposto no "caput" deste artigo as mulheres que realizaram procedimento de esterilização.

§ 2º São consideradas mulheres em idade fértil todas as pacientes que se encontram entre a menarca e a menopausa.

§ 3º Cabe ao Sistema Único de Saúde (SUS) prover os métodos contraceptivos mencionados no Anexo IV desta Resolução que impeçam a ocorrência de gravidez ao longo de todo o tratamento com o medicamento à base de Talidomida, e até 30 (trinta) dias após o término do tratamento realizado em mulheres em idade fértil.

§ 4º Os pacientes do sexo masculino deverão ser orientados pelo prescritor quanto ao uso de preservativo masculino durante todo o tratamento com Talidomida e após 30 (trinta) dias de seu término.

Art. 20. A cada prescrição do medicamento à base de Talidomida, o paciente deverá receber do prescritor a Notificação de Receita de Talidomida (Anexo VI desta Resolução) e o Termo de Responsabilidade /Esclarecimento (Anexos V-A ou V-B desta Resolução, conforme o caso).

§ 1º O Termo de Responsabilidade/Esclarecimento a que se refere o "caput" deste artigo obrigatoriamente deverá ser preenchido e assinado pelo prescritor e pelo paciente, em 3 (três) vias, devendo a primeira via permanecer no prontuário, a segunda via ser arquivada na unidade pública dispensadora e a terceira via ser mantida com o paciente.

§ 2º O prescritor deve alertar os pacientes de que o medicamento é pessoal e intransferível e explicar sobre as reações e restrições de uso.

Seção II

Da Notificação de Receita

Art. 21. A Notificação de Receita de Talidomida (Anexo VI desta Resolução) é o documento que, juntamente com os Termos de Responsabilidade/Esclarecimento, autoriza a dispensação do medicamento à base de Talidomida.

§ 1º A Notificação de Receita de que trata o "caput" deste artigo é individual e intransferível, devendo conter somente o medicamento Talidomida.

§ 2º A Notificação de receita de que trata o "caput" deste artigo terá validade de 20 (vinte) dias, contados a partir da data de sua emissão e somente dentro da unidade federativa onde foi emitida.

§ 3º A quantidade de Talidomida por prescrição, em cada Notificação de Receita, não poderá ser superior à necessária para o tratamento de 30 (trinta) dias.

Art. 22. Notificação de Receita de Talidomida deverá conter os seguintes requisitos:

I - sigla da Unidade Federativa;

II - identificação numérica: número inserido em cada Notificação de Receita de Talidomida concedida pela autoridade sanitária competente;

III - Classificação Internacional de Doenças - CID;

IV - As seguintes frases de advertência:

a) "Proibida para mulheres grávidas ou com chance de engravidar"; e

b) "Talidomida causa o nascimento de crianças sem braços e sem pernas";

V - Identificação do emitente, contendo os seguintes dados:

a) nome completo do profissional;

b) endereço;

c) especialidade;

d) número no Cadastro de Pessoas Físicas (CPF);

e) número do cadastro junto à autoridade sanitária competente;

e f) data da prescrição, assinatura e carimbo;

VI - identificação do paciente, contendo os seguintes dados:

a) nome completo;

b) número do documento oficial de identificação e órgão emissor;

c) data de nascimento;

d) sexo; e

e) endereço completo e telefone, se houver;

VII - identificação do responsável pelo paciente, se for o caso, contendo os seguintes dados:

a) nome completo;

b) número do documento oficial de identificação e órgão emissor; e

c) endereço completo e telefone, se houver;

VIII - identificação do medicamento, contendo os seguintes dados:

a) quantidade de comprimidos, em algarismos arábicos e por extenso;

b) dose por unidade posológica;

c) posologia; e

d) tempo de tratamento e demais orientações, se houver;

IX - dados sobre a dispensação, contendo:

a) quantidade de comprimidos e número do lote; e

b) nome completo do Farmacêutico dispensador, número de inscrição no Conselho Regional de Farmácia (CRF), assinatura, carimbo e data;

X - carimbo da unidade pública dispensadora, contendo nome, endereço completo e telefone; e

XI - identificação da gráfica, contendo os seguintes dados:

a) nome, endereço e número do Cadastro Nacional da Pessoa Jurídica (CNPJ), impressos no rodapé de cada folha do talonário; e

b) número da autorização da gráfica para a confecção de talonários, concedido pela autoridade sanitária competente.

§ 1º Os requisitos contidos nos incisos III, VI, VII e VIII deste artigo são de preenchimento exclusivo do profissional prescritor.

§ 2º Os requisitos contidos nos incisos IX e X deste artigo são de preenchimento exclusivo do Farmacêutico.

§ 3º As informações indicadas no § 1º e no § 2º devem ser preenchidas de forma legível.

Art. 23. Cabe à autoridade sanitária competente encaminhar à gráfica para impressão e distribuir gratuitamente o talonário da Notificação de Receita de Talidomida aos profissionais devidamente cadastrados.

§ 1º A Notificação de que trata o "caput" deste artigo deverá ser impressa a expensas da autoridade sanitária competente, conforme o modelo do Anexo VI desta Resolução, em 2 (duas) vias e na cor branca.

§ 2º A distribuição, reposição e controle do talonário de Notificação de Receita de Talidomida, a serem realizados pela autoridade sanitária competente, obedecerão ao disposto na Portaria SVS/MS nº. 344/98 e na Portaria nº 6/99 ou as que vierem a substituí-las.

§ 3º O profissional prescritor deverá seguir, quando aplicáveis, as demais normas relativas a talonários estabelecidas na Portaria SVS/MS nº. 344/98 e na Portaria nº 6/99 ou as que vierem a substituí-las.

Art. 24. Para solicitar cada talonário da Notificação de Receita de Talidomida, o profissional prescritor deve ir pessoalmente à autoridade sanitária competente para preencher a ficha cadastral, apresentando os seguintes documentos:

I - documento de identificação emitido pelo Conselho Regional de Medicina (CRM);

II - comprovante de endereço residencial e/ou do consultório próprio; e

III - carimbo contendo nome e o número de inscrição no Conselho Regional de Medicina (CRM), que será apostado na respectiva ficha cadastral na presença da autoridade sanitária competente.

Parágrafo único. Para prescritores vinculados a unidade hospitalar ou equivalente de assistência médica, o comprovante de que trata o inciso II refere-se ao endereço residencial acompanhado de uma declaração de vínculo emitida pelo estabelecimento em questão.

Art. 25. No ato da entrega do talonário de Notificação de Receita de Talidomida, a autoridade sanitária competente deve apor o carimbo do prescritor no campo "identificação do emitente" em todas as folhas do talonário.

Art. 26. Será suspenso o fornecimento do talonário da Notificação de Receita de Talidomida quando for verificado seu uso indevido pelo profissional, devendo o fato ser comunicado ao órgão de classe e às demais autoridades competentes.

Parágrafo único. A retomada do fornecimento do talonário estará condicionada à decisão favorável por parte das autoridades envolvidas na investigação dos fatos.

Art. 27. A Notificação de Receita de Talidomida não será exigida para pacientes internados nos estabelecimentos hospitalares e a dispensação se fará mediante receita ou outro documento equivalente, subscrita em papel privativo do estabelecimento, acompanhada do Termo de Responsabilidade/Esclarecimento assinado pelo médico e pelo paciente ou seu responsável, em caso de impedimento do paciente.

Parágrafo único. A dispensação ambulatorial em unidade pública dispensadora pertencente ao estabelecimento hospitalar deverá ser realizada mediante apresentação da Notificação da Receita de Talidomida acompanhada do Termo Responsabilidade/Esclarecimento devidamente preenchido.

Seção III

Da Autorização da Anvisa

Art. 28. Para a prescrição do medicamento à base de Talidomida em indicações não contempladas no Anexo III desta Resolução, como última alternativa terapêutica, e sendo indispensável a utilização do medicamento, o prescritor deverá solicitar autorização prévia da Anvisa.

§ 1º A primeira solicitação deve ser realizada por meio de Formulário de Justificativa de Uso do Medicamento à Base de Talidomida (Anexo VII desta Resolução), acompanhado de cópias da Notificação de Receita de Talidomida e da literatura que comprove a eficácia e segurança, por meio de estudos publicados em revistas indexadas.

§ 2º Caso necessária a continuidade do tratamento, o prescritor deverá preencher, a cada nova solicitação de autorização, o Relatório de Evolução do Caso (Anexo VIII desta Resolução), acompanhado de cópia da Notificação de Receita de Talidomida.

§ 3º Os documentos previstos nos §§ 1º e 2º deste artigo devem ser enviados pela autoridade sanitária competente à Anvisa para análise, aprovação e emissão da autorização, a qual será enviada pela Anvisa ao órgão remetente para entrega ao médico, paciente ou responsável.

§ 4º A dispensação do medicamento à base de Talidomida para os casos previstos no "caput" deste artigo dar-se-á mediante a apresentação da autorização emitida pela Anvisa, da Notificação de Receita de Talidomida preenchida pelo médico e do Termo de Responsabilidade/Esclarecimento preenchido pelo paciente e pelo médico responsável pela prescrição.

§ 5º Em caso de descontinuidade do tratamento, o médico deverá enviar à Anvisa o Relatório de Evolução do Caso (Anexo VIII desta Resolução), preenchendo os campos no que couber.

Art. 29. Será constituído um grupo composto por profissionais de saúde servidores da Anvisa, incluindo médicos, para avaliação e decisão sobre as solicitações previstas no artigo 28 desta Resolução.

CAPÍTULO VIII

DA DISPENSAÇÃO

Art. 30. O medicamento Talidomida somente poderá ser dispensado por farmacêutico e mediante a apresentação e retenção dos documentos citados no artigo 20 desta Resolução.

Art. 31. O farmacêutico, no ato da dispensação do medicamento Talidomida, deverá preencher os campos existentes na embalagem secundária do referido medicamento e orientar o paciente sobre o uso correto, conforme a prescrição médica e os riscos relacionados.

Art. 32. A primeira via da Notificação de Receita de Talidomida será devolvida ao paciente devidamente carimbada, como comprovante da dispensação, e a segunda via deverá ser retida pela unidade pública dispensadora.

Art. 33. O farmacêutico da unidade pública dispensadora somente poderá dispensar o medicamento Talidomida quando todos os itens da Notificação de Receita e do Termo de Responsabilidade/ Esclarecimento estiverem devidamente preenchidos e legíveis.

Art. 34. É proibida a violação da embalagem secundária para a dispensação fracionada do medicamento Talidomida.

CAPÍTULO IX

DA ESCRITURAÇÃO E BALANÇOS

Art. 35. Os responsáveis técnicos pelos estabelecimentos que exercerem quaisquer atividades envolvendo a substância Talidomida e/ou o medicamento que a contenha

deverão escriturar toda a movimentação do estoque nos seguintes livros físicos ou informatizados:

I - Livro de Registro Específico para a substância ou o medicamento Talidomida (Anexo IX desta Resolução), no caso de indústrias farmoquímicas e farmacêuticas; ou

II - Livro de Registro para Movimentação do Medicamento à Base de Talidomida (Anexo X desta Resolução), no caso de unidades públicas dispensadoras.

§ 1º Os documentos comprobatórios da movimentação de estoque a que se refere o "caput" deste artigo devem ser arquivados para fins de controle e fiscalização.

§ 2º Os livros a que se refere o "caput" deste artigo devem conter os Termos de Abertura e de Encerramento lavrados pela autoridade sanitária competente, conforme Portaria SVS/MS nº. 344/98 e Portaria nº 6/99 ou as que vierem a substituí-las.

§ 3º O Livro de Registro Específico para Talidomida e os demais documentos comprobatórios da movimentação de estoque da substância e do medicamento Talidomida deverão ser arquivados no estabelecimento pelo prazo de 5 (cinco) anos, findo o qual poderão ser destruídos.

§ 4º O Livro de Registro para Movimentação do Medicamento à Base de Talidomida, as Notificações de Receita, os Termos de Responsabilidade/Esclarecimento e demais documentos comprobatórios da movimentação de estoque do medicamento Talidomida, deverão ser arquivados no estabelecimento pelo prazo de 10 (dez) anos, findo o qual poderão ser destruídos.

§ 5º Os Livros a que se referem os incisos I e II deste artigo podem ser elaborados por meio de sistema informatizado previamente avaliado e aprovado pela autoridade sanitária competente, desde que contenham todos os campos exigidos nos Anexos IX e X desta Resolução e sejam capazes de armazenar os dados pelos prazos determinados nos parágrafos 3º e 4º deste artigo, seguindo as demais determinações específicas da Portaria SVS/MS nº. 344/98 e da Portaria nº 6/99 ou as que vierem a substituí-las.

§ 6º O responsável técnico deve preencher todos os campos dos livros previstos nos incisos I e II deste artigo, durante a escrituração.

Art. 36. A escrituração de todas as operações relacionadas com a substância Talidomida e com o medicamento que a contenha deve ser realizada pelo responsável técnico em ordem cronológica de entradas, saídas e perdas, devendo ser atualizada no prazo máximo de 7 (sete) dias.

§ 1º A escrituração em livros físicos deve ser realizada de modo legível, a caneta, sem rasuras ou emendas.

§ 2º A escrituração em livros informatizados deve ser realizada com dados conferidos e corretos, por meio de controle de acesso por senha pessoal e intransferível.

§ 3º Os documentos hábeis para realizar a escrituração estão descritos na Portaria SVS/MS nº. 344/98 e na Portaria nº 6/99 ou as que vierem a substituí-las.

§ 4º As excepcionais correções de escrituração nos livros, informatizados ou não, devem ser devidamente registradas e justificadas em documento interno do estabelecimento, assinado pelo responsável técnico, arquivado pelo mesmo prazo do Livro definido no artigo 35 desta Resolução, assegurando a rastreabilidade, para fins de fiscalização da autoridade sanitária competente.

§ 5º O laboratório oficial fabricante deverá escriturar as saídas destinadas a instituições de ensino e pesquisa.

Art. 37. O estoque físico da substância Talidomida e do medicamento que a contenha, disponível ou não para utilização, deve ser qualitativa e quantitativamente idêntico ao escriturado nos livros, bem como nos mapas e balanços anuais e trimestrais.

Parágrafo único. Os estabelecimentos que utilizem padrões de referência e amostras de referência deverão escriturá-los em Livro de Registro Específico próprio ou em páginas separadas do Livro de Registro Específico em uso.

Art. 38. Os estabelecimentos deverão atender à legislação específica sobre o Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados (SNGPC) quando da implantação dos módulos para cada segmento.

Art. 39. Os farmacêuticos das unidades públicas dispensadoras deverão encaminhar trimestralmente à autoridade sanitária, até o dia 15 (quinze) dos meses de abril, julho, outubro e janeiro de cada ano, o Mapa Trimestral Consolidado - MTC (Anexo XI desta Resolução), com o registro das prescrições de medicamentos à base da substância Talidomida, em 3 (três) vias.

Parágrafo único. Após o carimbo da autoridade sanitária competente, as vias do MTC terão o seguinte destino:

I - a primeira via será retida pela autoridade sanitária competente;

II - a segunda via será encaminhada à Anvisa pela autoridade sanitária competente;
e

III - a terceira via será retida nas unidades públicas dispensadoras.

Art. 40. Os estabelecimentos que exerçam quaisquer atividades envolvendo a substância Talidomida devem elaborar os Balanços Trimestrais e Anuais de Substâncias Psicoativas e Outras Sujeitas a Controle Especial - BSPO e encaminhá-los às autoridades sanitárias competentes conforme Portaria SVS/MS nº. 344/98 e Portaria nº 6/99 ou as que vierem a substituí-las.

Art. 41. Os laboratórios oficiais fabricantes do medicamento

Talidomida devem elaborar a Relação Mensal de Venda de Medicamentos Sujeitos a Controle Especial - RMV, que deve ser encaminhada às autoridades sanitárias competentes, conforme Portaria SVS/MS nº. 344/98 e Portaria nº 6/99 ou as que vierem a substituí-las.

Art. 42. O Mapa Trimestral Consolidado, os Balanços e as Relações Mensais de Venda deverão ser arquivados pelo período de 2 (dois) anos.

CAPÍTULO X

DA GUARDA

Art. 43. A substância Talidomida e/ou o medicamento que a contenha, existentes nos estabelecimentos, disponíveis ou não para utilização, deverão ser obrigatoriamente guardados sob chave ou outro dispositivo que ofereça segurança, com acesso restrito e monitorado, sob a responsabilidade do responsável técnico pelo estabelecimento.

§ 1º O local destinado à guarda da substância Talidomida ou de medicamento que a contenha deverá armazenar exclusivamente substâncias ou medicamentos sujeitos a controle especial, conforme na Portaria SVS/MS nº. 344/98 e na Portaria nº 6/99 ou as que vierem a substituí-las.

§ 2º Em relação aos hospitais, é proibido o estoque do medicamento Talidomida fora da farmácia hospitalar.

§ 3º O disposto neste artigo se aplica a todas as áreas e setores do estabelecimento, no que couber.

Art. 44. O prescritor deve orientar o paciente para que mantenha o medicamento Talidomida em local seguro e fechado em seu domicílio, evitando que outras pessoas tenham acesso a ele.

CAPÍTULO XI

DA EMBALAGEM

Art. 45. A embalagem primária de acondicionamento do medicamento à base de Talidomida deverá atender aos seguintes requisitos:

I - deverá conter a identificação e a concentração do produto gravadas em cor preta Pantone Processo Black C;

II - em letras pretas e legíveis, deverá conter as seguintes frases:

- a) "Uso sob Prescrição Médica.";
- b) "Sujeito a Retenção de Receita."; e
- c) "Proibida a Venda no Comércio.";

III - de forma legível e clara, em destaque e em cor vermelha Pantone Vermelho 485 C, deverá conter ainda as seguintes frases:

- a) "Proibida para mulheres grávidas ou com chance de engravidar.";
- b) "Talidomida causa o nascimento de crianças sem braços e sem pernas.";
- c) "Este medicamento é só seu, não passe para ninguém.";

e

d) "Este medicamento não provoca aborto."; e

IV - deverá conter círculo, em cor preta Pantone Processo Black C, com a palavra ATENÇÃO em cor vermelha Pantone Vermelho 485 C.

Art. 46. A embalagem secundária do medicamento à base de Talidomida deverá ser de cor branca, obedecendo às seguintes especificações:

I - a frente deverá conter as seguintes informações:

a) a identificação e a concentração do produto gravadas em cor preta Pantone Processo Black C;

b) texto em letras legíveis de, no mínimo, 2 mm (dois milímetros) de altura, obedecendo à proporcionalidade, cujas linhas devem guardar entre si as devidas proporções de distância indispensáveis à sua fácil leitura, e, em destaque, gravado em letras vermelhas, Pantone Vermelho 485 C, a seguinte frase: "Talidomida causa o nascimento de crianças sem braços e sem pernas.";

c) imagem, não identificável, de uma criança acometida pela Síndrome da Talidomida;

d) uma faixa de cor preta, Pantone Processo Black C, abrangendo a frente do cartucho, com o seguinte texto gravado em letras brancas: "Proibida para mulheres grávidas ou com chance de engravidar. (Lei nº 10.651 de 16/04/03 e RDC nº 11, de 22 março de 2011)"; e

e) uma faixa de cor vermelha, Pantone Vermelho 485 C, abrangendo a frente do cartucho, com as seguintes frases, gravadas em letras brancas: "Uso sob Prescrição Médica." e "Sujeito a Retenção de Receita."; e

II - o verso deverá conter as seguintes informações, de maneira clara e legível, com, no mínimo, 2 mm (dois milímetros) de altura, obedecendo à proporcionalidade, guardando entre si as devidas proporções de distância indispensáveis à sua fácil leitura e, em destaque:

a) identificação e concentração do produto gravadas em cor preta Pantone Processo Black C;

b) faixa vermelha, Pantone Vermelho 485 C, contendo a seguinte frase, gravada em cor branca: "Este medicamento é só seu. Não passe para ninguém.";

c) espaço delimitado para anotações do nome do usuário,

dose, horário da tomada do medicamento, duração do tratamento e data; e
d) gravação em letras vermelhas, Pantone Vermelho 485 C, das seguintes frases:

1. "Este medicamento não provoca aborto.";
2. "Este medicamento não evita filhos."; e
3. "Talidomida causa o nascimento de crianças sem braços e sem pernas."

Art. 47. As embalagens terciárias do medicamento à base de Talidomida deverão conter folheto com informações sobre os efeitos teratogênicos do medicamento, para ser utilizado pelos profissionais de saúde responsáveis pela dispensação.

§ 1º O folheto informativo deve conter a imagem mencionada no artigo 46 desta Resolução e as frases de alerta citadas nesta Resolução.

§ 2º As embalagens citadas no "caput" deste artigo devem conter 1 (um) folheto informativo, em local de fácil visualização.

Art. 48. As caixas do medicamento Talidomida correspondentes a embalagens terciárias e embalagens de transporte deverão conter rótulos brancos com faixa horizontal em destaque na sua base inferior, contendo as especificações e dizeres abaixo discriminados:

I - em fundo de cor vermelha, com letras vazadas, a palavra "ATENÇÃO"; e

II - em fundo de cor preta, com letras vazadas, as seguintes frases:

- a) "Proibida para mulheres grávidas ou com chance de engravidar.";
- b) "Causa o nascimento de crianças sem braços e sem pernas.";
- c) "Uso sob prescrição médica."; e
- d) "Sujeito a retenção de receita."

Parágrafo único. Além do disposto no "caput" deste artigo, os rótulos deverão seguir o estabelecido na RDC nº 71/2009 ou a que vier a substituí-la.

Art. 49. A bula do medicamento Talidomida deve conter, após a identificação do medicamento na página inicial, um alerta de segurança, em formato retangular com fundo preto, com as seguintes frases, em letras vazadas:

I - "Proibida para mulheres grávidas ou com chance de engravidar.";

II - "Talidomida causa o nascimento de crianças sem braços e sem pernas.";

III - "Este medicamento é só seu. Não passe para ninguém.";

IV - "Este medicamento não provoca aborto.";

V - "Uso sob Prescrição Médica.";

VI - "Sujeito a Retenção de Receita.";

VII - "Proibida a Venda no Comércio."; e

VIII - "Este medicamento não evita filhos."

Art. 50. As embalagens e a bula do medicamento Talidomida devem seguir as demais exigências previstas na RDC nº 71/2009 e na RDC nº 47/2009 ou as que vierem a substituí-las.

CAPÍTULO XII

DAS AMOSTRAS-GRÁTIS

Art. 51. É proibido, sob qualquer forma ou pretexto, distribuir amostras-grátis ou fazer qualquer propaganda da substância Talidomida ou do medicamento que a contenha.

CAPÍTULO XIII

DA FARMACOVIGILÂNCIA

Art. 52. Todo e qualquer evento adverso e queixa técnica relacionados ao uso de medicamento Talidomida deve ser de notificação compulsória imediata à Anvisa.

Parágrafo único. A responsabilidade pela notificação a que se refere o "caput" deste artigo é compartilhada pelos profissionais de saúde e pelos estabelecimentos envolvidos em qualquer atividade com o medicamento Talidomida.

Art. 53. Os estabelecimentos devem seguir as demais determinações relacionadas à Farmacovigilância, descritas em legislação específica vigente.

CAPÍTULO XIV DA DEVOLUÇÃO

Art. 54. Quando, por qualquer motivo, for interrompido o uso do medicamento à base de Talidomida, o prescritor e o dispensador devem orientar o paciente e/ou o seu responsável para que o devolva à unidade pública dispensadora.

§ 1º O disposto no "caput" deste artigo também se aplica aos medicamentos vencidos, violados, avariados ou em outra condição que impeça seu uso.

§ 2º O medicamento à base de Talidomida devolvido não poderá, sob nenhuma hipótese, ser utilizado ou dispensado a outro paciente.

§ 3º As devoluções devem ser recebidas pelo farmacêutico, documentadas conforme Registro de Devolução de Talidomida pelo Paciente (Anexo XII desta Resolução) e enviadas para a autoridade sanitária competente a cada 15 (quinze) dias.

§ 4º Quando se tratar de devolução por motivo de desvio de qualidade, o farmacêutico deve receber o medicamento e preencher o Registro de Devolução de Talidomida por Desvio de Qualidade (Anexo XIII desta Resolução) em duas vias, sendo que a primeira via deverá ser encaminhada, juntamente com o medicamento, ao laboratório oficial fabricante do medicamento e a segunda via deve ser retida pela unidade pública dispensadora.

§ 5º A guarda dos medicamentos devolvidos, até que estes sejam enviados para a autoridade sanitária competente, deve ser realizada seguindo o disposto no art. 43 desta Resolução, e com a identificação: "Medicamento devolvido. Proibida nova dispensação."

§ 6º O quantitativo devolvido deve ser escriturado no Livro de Registro para Movimentação do Medicamento à Base de Talidomida com a seguinte descrição: "Medicamento devolvido pelo paciente [nome do paciente]."

§ 7º O farmacêutico somente poderá receber uma devolução de medicamento à base de Talidomida quando este tiver sido dispensado pela própria unidade pública dispensadora.

§ 8º O paciente que estiver impossibilitado de devolver o medicamento Talidomida à unidade pública dispensadora onde o adquiriu deverá entregá-lo à autoridade sanitária competente mais próxima.

CAPÍTULO XV DO DESCARTE

Art. 55. Os estoques da substância Talidomida e dos medicamentos que a contenham destinados ao descarte deverão ser armazenados em local identificado, segregado, trancado com chave e que possua registro da quantidade e localização, de modo a garantir a rastreabilidade.

Art. 56. O descarte da substância e/ou do medicamento à base de Talidomida deverá ser realizado exclusivamente por incineração e após a aprovação e emissão de termo de incineração pela autoridade sanitária competente.

Parágrafo único. O descarte de que trata o "caput" deste artigo deve seguir as demais exigências previstas na Portaria SVS/MS nº. 344/98 e na Portaria nº 6/99 ou as que vierem a substituí-las.

CAPÍTULO XVI DA FISCALIZAÇÃO

Art. 57. Compete às autoridades sanitárias dos Estados, Municípios e Distrito Federal exercer a fiscalização e o controle dos atos relacionados à produção,

fabricação, embalagem, reembalagem, comercialização, distribuição, transporte, armazenamento, prescrição, dispensação, descarte, uso, ou qualquer outra atividade relacionada à substância Talidomida, bem como ao medicamento que a contenha, no âmbito de seus territórios, e fazer cumprir as determinações da legislação federal pertinente e deste Regulamento Técnico.

§ 1º A Anvisa poderá exercer a fiscalização e o controle quando necessário.

§ 2º Cabe à autoridade sanitária dos Estados e do Distrito Federal informar a todos os interessados, quando necessário, qual a autoridade sanitária competente na respectiva localidade.

Art. 58. A autoridade sanitária competente poderá estabelecer procedimento complementar para cumprir e fazer cumprir o disposto nesta Resolução.

Art. 59. Caso seja recebida alguma denúncia relacionada à substância Talidomida, bem como ao medicamento que a contenha, a autoridade sanitária competente e os demais integrantes do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS) envolvidos, deverão investigar e tomar as providências cabíveis.

Art. 60. Quando, por motivo de natureza fiscal ou processual, o Livro de Registro Específico ou o Livro de Registro para Movimentação do Medicamento à Base de Talidomida, for apreendido pela autoridade sanitária competente ou policial, ficarão suspensas todas as atividades relacionadas à substância ou ao medicamento Talidomida nele registrados até que o referido livro seja liberado ou substituído.

CAPÍTULO XVII

DAS DISPOSIÇÕES FINAIS

Art. 61. A substância Talidomida, por se tratar de uma substância sujeita a controle especial, segue as demais exigências estabelecidas na Portaria SVS/MS nº. 344/98 e na Portaria nº 6/99 ou as que vierem a substituí-las.

Art. 62. É proibida qualquer doação da substância Talidomida, bem como do medicamento que a contenha.

Parágrafo único. Excetuam-se do disposto no "caput" deste artigo os laboratórios oficiais fabricantes, que podem doar o medicamento Talidomida exclusivamente para Secretarias de Saúde e unidades públicas dispensadoras, quando autorizados pela autoridade sanitária competente.

Art. 63. Cabe ao Poder Público promover campanhas permanentes de educação sobre as conseqüências do uso de Talidomida por mulheres grávidas e sobre a necessidade do uso de métodos contraceptivos por mulheres em idade fértil e de preservativo por homens que utilizem o medicamento Talidomida.

Art. 64. O Ministério da Saúde, as Secretarias de Saúde Municipais, Estaduais e do Distrito Federal e as autoridades sanitárias competentes deverão realizar treinamentos periódicos e permanentes para profissionais de saúde com o objetivo de conscientizá-los sobre as determinações deste regulamento.

Art. 65. O descumprimento das disposições contidas nesta Resolução constitui infração sanitária, nos termos da Lei nº 6.437, de 20 de agosto de 1977, sem prejuízo das responsabilidades civil, administrativa e penal cabíveis.

Parágrafo Único. O profissional de saúde, gestor de saúde, paciente ou quaisquer pessoas que não sigam as determinações deste regulamento poderão ser responsabilizados civil e criminalmente, inclusive por má fé ou com vista a obter vantagem de qualquer ordem.

Art. 66. Os casos omissos serão submetidos à apreciação da autoridade sanitária federal, estadual, municipal ou do Distrito Federal.

Art. 67. Ficam revogadas a Portaria SVS/MS nº 63/1994, a Portaria SVS/MS nº 354/1997, a RDC nº 34/2000.

Art. 68. Ficam revogados o art. 20, o art. 24, o parágrafo único do art. 26, o § 2º do art. 27, o § 8º do art. 35, o art. 49, os §§ 2º e 3º do art. 64, o art. 70 e o art. 85, todos da Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998.

Art. 69. Ficam revogados, unicamente no que se refere à substância talidomida, o art. 29, o "caput" e o § 7º do art. 35, o "caput" do art. 36, o art. 37, o art. 51 e o § 2º do art. 63, todos da Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998.

Art. 70. Ficam revogados o art. 50, o art. 51, o art. 52, o art. 83, o art. 88, o § 5º do art. 93 e o art. 105, todos da Portaria SVS/MS nº 6, de 29 de janeiro de 1999.

Art. 71. Fica revogado, unicamente no que se refere à substância talidomida, o art. 65 da Portaria SVS/MS nº 6, de 29 de janeiro de 1999.

Art. 72. Esta Resolução entra em vigor 90 (noventa) dias após a data de sua publicação.

DIRCEU BRÁS APARECIDO BARBANO

ANEXO I

Formulário para Credenciamento de Unidades Públicas Dispensadoras

Nº credenciamento:	
Informações da Unidade Pública Dispensadora:	
Nome da Unidade:	
Nome do Diretor Responsável:	
Endereço completo:	
Rua/Av: _____	nº: _____
Cidade: _____	Estado: _____ CEP: _____
Telefone: (____) _____	Fax: (____) _____
E-mails	Unidade: Diretor:
Nome do Farmacêutico Responsável: nº CRF:	
Nome do Farmacêutico Substituto: nº CRF:	
Critérios para credenciamento:	
A Unidade Pública Dispensadora somente poderá ser credenciada caso cumpra os seguintes requisitos:	
<ul style="list-style-type: none"> • Deve possuir todos os documentos necessários ao seu funcionamento. • Deve possuir licença sanitária atualizada. • Deve possuir Farmacêutico responsável pelo recebimento, conferência, guarda, escrituração e dispensação do medicamento Talidomida. • Os profissionais de saúde e funcionários envolvidos devem receber treinamento sobre os riscos e as normas que envolvem o medicamento Talidomida. • As instalações devem atender às legislações sanitárias vigentes. 	
Credenciada?	Sim Não
Observações:	
Autoridade Sanitária Competente:	
Nome do responsável pelo credenciamento:	
Nº do registro funcional:	
Local e data:	
<hr style="width: 80%; margin: auto;"/> Carimbo e Assinatura do responsável pelo credenciamento	

ANEXO II

Formulário para Cadastro dos Prescritores de Talidomida

Nº cadastro:	
Informações do médico prescriptor:	
Nome: _____	
Especialidade: _____	Nº CRM: _____
E-mail: _____	
Endereço residencial:	
Rua/Av: _____	nº: _____
Cidade: _____	Estado: _____ CEP: _____
Telefone: (____) _____	Fax: (____) _____
Endereço comercial:	
Rua/Av: _____	nº: _____
Cidade: _____	Estado: _____ CEP: _____
Telefone: (____) _____	Fax: (____) _____
Declaro conhecer os riscos e as normas que envolvem a prescrição do medicamento Talidomida.	
Local e data:	
<hr style="width: 30%; margin: auto;"/> Carimbo e Assinatura do médico	
Autoridade Sanitária competente:	
Nome do responsável pelo cadastramento:	
Nº do registro funcional:	
<hr style="width: 30%; margin: auto;"/> Carimbo e assinatura do responsável pelo cadastramento	

ANEXO III

Indicações previstas para tratamento com a Talidomida

Doenças	CID
Hanseníase: reação hansênica tipo eritema nodoso ou tipo II	A30
DST/AIDS: úlceras aftóide idiopática em pacientes portadores de HIV/AIDS	B 23.8
Doenças crônico-degenerativas: lúpus eritematoso sistêmico doença enxerto contra hospedeiro	M 32 Y 83.0
Mieloma Múltiplo	C 90

ANEXO IV

MÉTODOS EFETIVOS DE CONTRACEPÇÃO PARA MULHERES EM USO DE TALIDOMIDA

Métodos efetivos de contracepção:

1. Injetáveis trimestrais ou mensais, que podem ser aplicados na unidade de saúde para garantir a adesão ao tratamento.
2. Sistema intrauterino contendo levonorgestrel.
3. Dispositivo intrauterino com cobre - Tcu 380 ou ML 375.
4. Implante subdérmico de etonogestrel.
5. Anticoncepcionais orais combinados.
6. Pílulas contendo somente progestagênio - desogestrel 75 mg.
7. Anel vaginal anticoncepcional.
8. Adesivo anticoncepcional transdérmico.

Os Dispositivos intrauterinos e o Sistema intrauterino contendo levonorgestrel ainda podem ser expulsos, fato que ocorre em 2 a 4% das usuárias.

As mulheres em idade fértil devem utilizar o método contraceptivo durante 4 (quatro) semanas antes do início do tratamento, durante todo o curso terapêutico com manutenção da modalidade contraceptiva até 4 (quatro) semanas após o término do uso da talidomida. O mesmo se aplica caso haja suspensão da dose da talidomida.

Não necessitam de contracepção efetiva mulheres com menopausa confirmada há no mínimo 2 (dois) anos ou submetidas a histerectomia.

O primeiro retorno deverá ser aos 30 (trinta) dias, independente dos métodos, quando deve ser realizado um novo teste de gravidez e, se negativo, instituído o tratamento.

Se a necessidade de se iniciar a Talidomida for urgente, o retorno pode ser feito em 15 dias, quando novos testes sanguíneos para dosagem de Beta-HCG ou urinários de alta sensibilidade devem ser realizados. Após o início do tratamento, os testes de gravidez deverão ser repetidos semanalmente no primeiro mês, e a seguir mensalmente. Se ocorrer gravidez, a medicação deverá ser imediatamente suspensa.

Em portadoras de mieloma múltiplo, o elevado risco de tromboembolismo relacionado aos anticoncepcionais orais combinados, injetáveis mensais, adesivo contraceptivo e anel vaginal deve ser considerado, optando-se por um dos outros métodos supracitados.

ANEXO V - A

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 talidomida.

1. Informe *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. Informe *verbalmente* também que a talidomida pode causar problemas como sonolência, neuropatia periférica e pseudo abdome agudo.
3. Informe *verbalmente* ao paciente que poderá ser responsabilizado (a) na justiça, caso repasse o medicamento a base de talidomida a outra pessoa; deixe alguém tomar este medicamento no seu lugar ou use-o indevidamente.
4. Informe *que o medicamento deve ser guardado em local seguro*.
5. Recomendei ao paciente do sexo masculino que utilize preservativo durante todo o tratamento com Talidomida e 30 (trinta dias) após o término e que informe a sua parceira e familiares o potencial risco da droga.
6. Informe *que em caso de interrupção do uso deste medicamento, por qualquer motivo, este deve ser entregue à Autoridade Sanitária competente que providenciará a inutilização*.
7. Certifique-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 TALIDOMIDA

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 V - B

TERMO DE RESPONSABILIDADE / ESCLARECIMENTO PARA
PACIENTES DO SEXO FEMININO, MENORES DE 55 ANOS DE IDADE

A ser preenchido pelo (a) médico (a):

1. Informei verbalmente a paciente, com diagnóstico de _____, que o medicamento a base de talidomida 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. Informei verbalmente à paciente que a talidomida pode causar condôncia, neuropatia periférica e pseudo abdômo agudo; que a talidomida não provoca aborto e não evita filhos e que não deve passar este medicamento para ninguém.
3. Expliquei verbalmente que como este remédio fica no corpo durante algum tempo após o tratamento e pode causar defeitos em bebês mesmo quando ela já terminou o tratamento, ela deve aguardar 30 dias antes de tentar engravidar após terminar o tratamento com talidomida.
4. Informei verbalmente à paciente que poderá ser responsabilizada na justiça, caso repasse o medicamento a base de talidomida a outra pessoa, deixe alguém tomar este medicamento no seu lugar ou use-o indevidamente.
5. Informei que o medicamento deve ser guardado em local seguro.
6. Consulte, por meio de teste de gravidez de **ALTA SENSIBILIDADE** (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: _____
7. Certifique-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: _____
8. Informei a paciente que o seu parceiro deve usar preservativo nas relações sexuais ocorridas durante o tratamento.
9. 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, retomando à consulta periodicamente conforme estabelecido.
10. Informei verbalmente a paciente que caso venha a suspeitar que esteja grávida, deverá parar imediatamente o tratamento e me procurar.
11. 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.
12. *Certifique-me que a paciente compreendeu todas as informações por mim prestadas.*

Assinatura e Carimbo do (a) Médico (a):

C.R.M.:

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 TALIDOMIDA

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 3, após o tratamento. Entendo que este remédio é só meu e que não devo passá-lo para ninguém.

Assinatura: _____

Nome e Assinatura do responsável caso a paciente seja menor de 18 anos, analfabeta, incapaz ou impossibilitada de locomoção:

Eu, _____, R.G. _____, órgão expedidor _____, responsável pelo 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 VI
NOTIFICAÇÃO DE RECEITA DE TALIDOMIDA

Notificação de Receita de Talidomida			<p>“Proibida para mulheres grávidas ou com chance de engravidar”</p> <p>“Talidomida causa o nascimento de crianças sem braços e sem pernas”</p>
UF	NÚMERO		
CID			

1 - IDENTIFICAÇÃO DO MÉDICO	
Nome: _____	Nº. do Cadastro: _____
End.: _____	
Especialidade: _____	
C.P.F.: _____	C.R.M.: nº: _____ UF: _____
Data: _____	
Assinatura e Carimbo	

2 – IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE	
Nome: _____	
Data de Nascimento: _____	Sexo: _____ Telefone (se houver): _____
Endereço: _____	
Documento Oficial de Identificação nº: _____	Órgão emissor: _____

3 – IDENTIFICAÇÃO DO RESPONSÁVEL PELO PACIENTE (SE FOR O CASO)	
Nome: _____	
Endereço: _____	Telefone (se houver): _____
Documento Oficial de Identificação nº: _____	Órgão emissor: _____

4 – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
Quantidade de comprimidos (em algarismos arábicos e por extenso): _____
Do se por Unidade Posológica: (Ex.: 100mg) _____
Posologia: _____
Tempo de tratamento: _____
Outras orientações (se houver): _____

5 – DADOS SOBRE A DISPENSAÇÃO
Quantidade (Comprimidos): _____ nº do lote: _____
Nome do Farmacêutico Dispensador: _____ CRF nº: _____
_____ Assinatura e Carimbo do Responsável Técnico _____ Data

6- CARIMBO DA UNIDADE PÚBLICA DISPENSADORA. (nome, endereço completo e telefone)

Identificação da Gráfica: nome, endereço, CNPJ e nº da autorização concedido pela Autoridade Sanitária Competente.

(2 Vias) 1ª via: paciente; 2ª via: unidade pública dispensadora

ANEXO VII

FORMULÁRIO DE JUSTIFICATIVA DE USO DO MEDICAMENTO A BASE DE TALIDOMIDA

Nº. DA NOTIFICAÇÃO DE RECEITA: _____

1. IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE:

1.1. NOME: _____

1.2. DATA DE NASCIMENTO: _____

1.3. Nº DA IDENTIDADE: _____

1.4. C.P.F.: _____

1.5. ENDEREÇO: _____ TELEFONE: _____

2. IDENTIFICAÇÃO DA UNIDADE DE SAÚDE (hospital, clínica ou consultório):

2.1. NOME: _____

2.2. ENDEREÇO: _____ Município: _____ Estado: _____

3. DIAGNÓSTICO DA DOENÇA: _____

3.1. EXAMES COMPROBATÓRIOS: _____

4. CID: _____

5. HISTÓRICO: _____

6. EVOLUÇÃO CLÍNICA: _____

7. TEMPO DE ACOMPANHAMENTO DO PACIENTE: _____

8. TRATAMENTOS FEITOS ANTERIORMENTE: _____

9. JUSTIFICATIVA DA INDICAÇÃO: _____

10. PARA PACIENTES DO SEXO FEMININO EM IDADE FÉRTIL, INDICAR OS DOIS MÉTODOS CONTRACEPTIVOS UTILIZADOS:

1º método: _____ Data de início do uso: _____

2º método: _____ Data de início do uso: _____

11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS (citar e anexar): _____

Eu Dr. (a) _____ assumo a responsabilidade sobre a prescrição de Talidomida para a doença citada nos itens 3 e 4 deste formulário.

DATA: _____

NOME DO MÉDICO RESPONSÁVEL: _____

ASSINATURA, CRM e CARIMBO: _____

ANEXO VIII

RELATÓRIO DE EVOLUÇÃO DO CASO

Nº. DA NOTIFICAÇÃO DE RECEITA: _____

1. IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE:

1.1. NOME: _____ SEXO: _____

1.2. DATA DE NASCIMENTO: _____

1.3. Nº DA IDENTIDADE: _____ 1.4. C.P.F.: _____

1.5. ENDEREÇO: _____ TELEFONE: _____

2. IDENTIFICAÇÃO DA UNIDADE DE SAÚDE CREDENCIADA (hospital, clínica ou consultório):

2.1. NOME: _____

2.2. ENDEREÇO: _____ Estado: _____ Município: _____

3. DIAGNÓSTICO DA DOENÇA: _____

4. CID: _____

5. EVOLUÇÃO CLÍNICA:

5.1. DATA DO INÍCIO DO TRATAMENTO COM TALIDOMIDA _____ | _____ | _____

5.2. SITUAÇÃO CLÍNICA ATUAL:

5.2.1. Inalterada 5.2.2. Melhora Clínica: Discreta Moderada Acentuada 5.2.3. Piora Clínica: Discreta Moderada Acentuada 5.2.4. Interrupção do Tratamento: Sim Não

5.3 CONSIDERAÇÕES SOBRE A EVOLUÇÃO CLÍNICA: _____

6. PARA PACIENTES DO SEXO FEMININO EM IDADE FÉRTIL, INDICAR OS DOIS MÉTODOS CONTRACEPTIVOS UTILIZADOS:

1º método: _____ Data de início do uso: _____

2º método: _____ Data de início do uso: _____

7. EVENTOS ADVERSOS: SIM NÃO Caso tenha ocorrido evento adverso, notificar a ANVISA pelo NOTIVISA

QUAIS:

8. OBSERVAÇÕES:

DATA: _____ | _____ | _____

NOME DO MÉDICO RESPONSÁVEL: _____

ASSINATURA, CRM e CARIMBO: _____

6. Entrega do medicamento à Autoridade Sanitária Competente:		
Nome do Farmacêutico Responsável pela Entrega:		
Data da Entrega:		
Quantidade de comprimidos devolvidos:		
Número lote:	Fab:	Val:
Entregue por:	Recebido por:	
_____ Assinatura e Carimbo e do Farmacêutico Responsável	_____ Assinatura e Carimbo e da Autoridade Sanitária Competente	
(1ª via) – unidade pública dispensadora	(2ª via) – autoridade sanitária competente	

ANEXO XIII

Registro de Devolução de Talidomida por Desvio de Qualidade

1. Unidade Pública Dispensadora:		
Rua/Av: _____ n°: _____		
Cidade: _____ Estado: _____ CEP: _____		
Telefone: (____) _____ Fax: (____) _____		
Nome do Farmacêutico _____ n° CRF: _____		
2. Devolução pelo Usuário:		
Devolvido por:	Telefone:	
Data da Devolução:		
Número lote:	Fab:	Val:
Quantidade de comprimidos devolvidos:		
Data da Dispensação:		
3. Descrição do desvio da qualidade:		

4. Contato com o laboratório oficial:		
Data:		
Pessoa contatada:	Telefone:	
Providências:		
5. Envio do medicamento ao laboratório oficial:		
Nota fiscal ou documento equivalente:	Data:	
Quantidade de comprimidos:		
Número do lote:	Fab:	Val:
<hr/> Assinatura e Carimbo e do Farmacêutico Responsável		

(1ª via) – laboratório oficial fabricante (2ª via) – unidade pública dispensadora

ANEXO 2 – Portaria SVS/MS N ° 354/97

LEGISLAÇÃO FEDERAL

Portaria SVS/MS N° 354, de 15 de agosto de 1997

A Secretária de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde, no uso de suas atribuições, em cumprimento a dispositivos da Lei nº 6.360/76 e do Decreto nº 79.094/77 e considerando

a possibilidade de efeito teratogênico, sobre o conceito proveniente do uso inadequado da talidomida (amida n-flálica do ácido glutâmico), por mulheres na idade fértil;

o crescente espectro de utilização do fármaco, incluídas as novas indicações terapêuticas, ainda em caráter experimental em diversos casos;

os estudos em curso sobre os efeitos adversos das substâncias que não se restringem à teratogênese voltados a determinação precisa do respectivo período de eliminação e eventuais efeitos residuais do produto;

a descoberta de casos recentes de vítimas da talidomida;

as restrições internacionais sobre o comércio e prescrição da talidomida, resolve:

Art. 1º Regulamentar o registro, a produção, a fabricação, a comercialização, a exposição à venda, a prescrição e a dispensação dos produtos à base de talidomida.

Art. 2º Somente poderão produzir, fabricar, transformar, preparar, estocar, importar, exportar, reexportar, transportar, expor, oferecer, vender, comprar, trocar, ceder ou adquirir para qualquer fim a substância talidomida ou matéria-prima destinada à sua preparação, as empresas que tenham comprovado, expressamente, possuir condições técnicas capazes de atender às exigências específicas desta Portaria, na conformidade da Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976 e do Decreto nº 79.094, de 5 de janeiro de 1977.

Parágrafo único. A Secretaria de Vigilância Sanitária - SVS/MS emitirá autorização especial às empresas habilitadas à prática dos atos de que trata o caput deste Artigo.

Art. 3º Fica proibido manipular, obter, expor à venda, depositar e executar quaisquer outras atividades com a talidomida, em estabelecimentos de comércio farmacêutico e correlatos, com exceção das atividades relacionadas ao atendimento de programas governamentais de saúde e aquelas destinadas à exportação.

Art. 4º Fica proibido, sob qualquer forma ou pretexto, distribuir amostras ou fazer propaganda de talidomida.

Art. 5º A talidomida só poderá ser indicada e utilizada no âmbito dos seguintes programas governamentais de prevenção e controle de:

- a. hanseníase (reação hansênica, tipo eritema nodoso ou tipo II);
- b. DST/AIDS (úlceras aftóides idiopáticas em pacientes portadores de HIV/AIDS);
- c. doenças crônico-degenerativas (lupus eritematoso, doença enxerto-versus-hospedeiro)

§ 1º Caberá aos órgãos governamentais responsáveis pelos programas acima a elaboração de instruções normativas para operacionalizar a indicação e a utilização da substância.

§ 2º Quaisquer outras indicações ou uso da talidomida somente serão autorizadas pela Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde, a vista dos protocolos e dos resultados de pesquisa pré-clínicas e clínicas de acordo com os dispositivos da legislação específica vigente no país, particularmente a Resolução CNS nº 196/96.

§ 3º Em casos excepcionais de indicação de talidomida para mulheres em idade fértil, quando se fizer indispensável a utilização do medicamento, conforme instrução constante nesta Portaria e desde que esgotados todos os outros recursos terapêuticos e afastada a possibilidade de gravidez em curso, devem ser cumpridas as seguintes exigências:

- a. os casos sejam encaminhados para unidades de referência, estas previamente cadastradas pelas Secretarias Estaduais ou Municipais de Saúde;
- b. o encaminhamento de tais casos seja devidamente justificado através de relatório de encaminhamento pormenorizado, conforme (anexo I), preenchido por médico responsável pelo caso;
- c. os serviços de referência constituam comitês de ética médica para apreciação desses casos;
- d. seja assegurado aos casos aprovados pela comissão de ética o uso de métodos contraceptivos que impeçam a ocorrência de gravidez durante a utilização da droga.

Art. 6º Fica proibido o uso da talidomida por mulheres em idade fértil, compreendida da menarca à menopausa.

Art. 7º A amida N-ftálica do ácido glutâmico deverá ser apresentada pelo nome genérico "talidomida".

Art. 8º A embalagem primária de acondicionamento do produto farmacêutico talidomida (envelope alumínio, blister, frasco, etc.) deverá ter impressa em cor preta e em destaque de forma legível e clara o desenho indicativo (pictograma) de um rosto de mulher tomando o medicamento inserido em um círculo cortado por um "X" indicativo de proibição tendo ao lado os dizeres:

- proibido para mulheres em idade de ter filhos
- pode causar o nascimento de crianças sem braços e sem pernas

Art. 9º O cartucho do medicamento talidomida deverá ser apresentado na cor branca obedecendo as seguintes especificações:

I. frente

- a. conter a identificação e a concentração do produto gravadas em letras vermelhas;
- b. conter texto em letras legíveis:
 - gravado em letras pretas: "Talidomida pode causar o nascimento de crianças sem braços e sem pernas"
 - gravado em letras vermelhas: "Não deixe que isto aconteça na sua família"

- c. conter o desenho indicativo (pictograma) de um rosto de mulher tomando o medicamento inserido em um círculo de no mínimo 20 mm de diâmetro, cortado por um 'X' vermelho indicativo de proibição;
- d. conter uma faixa inclinada de cor preta abrangendo a frente do cartucho com o seguinte texto gravado em letras brancas e legíveis:
 - "proibido para mulheres em idade de ter filho", especificando o número da Portaria vigente.
- e. em letras pretas e legíveis constar: "sujeito a retenção de receita"

II. verso

Deverá conter as seguintes informações de maneira clara e legível:

- o identificação e concentração do produto gravadas em letras vermelhas;
- o desenho indicativo (pictograma) de um rosto de homem tomando medicamento inserido em um círculo de, no mínimo, 20 mm de diâmetro;
- o gravação em letras pretas do texto: 'a talidomida não afeta os filhos quando tomada pelo homem';
- o gravação em letras vermelhas do texto: 'este medicamento é só seu. Não passe para ninguém';
- o espaço delimitado para anotações do nome do usuário, dose, horário da tomada do medicamento, duração do tratamento e data.
- o gravação em letras pretas do texto: 'este remédio não provoca aborto?' e 'esse remédio não evita filhos?'

Art. 10º O medicamento talidomida deverá conter folheto informativo destinado prioritariamente aos profissionais de saúde responsáveis pela dispensação, em todas as embalagens múltiplas (caixas primárias), em local de fácil visualização, na proporção de um folheto para cada quatro cartuchos.

Art. 11º As embalagens do medicamento talidomida correspondentes a caixas primárias ou caixas de embarque deverão conter rótulos brancos com faixa horizontal em destaque na sua base inferior, contendo as especificações e dizeres abaixo discriminados:

- em fundo de cor vermelha com letras vazadas, a palavra "Atenção"
- em fundo de cor preta com letras vazadas, o texto: "proibido para mulheres em idade de ter filhos? e 'pode causar o nascimento de crianças sem braços e sem pernas", especificando o número da Portaria vigente.

Art. 12º Conceder o prazo de 180 (cento e oitenta) dias, a contar da data de publicação desta Portaria, à empresa titular de registro de talidomida pertinentes a esta Portaria, para apresentar à SVS/MS as embalagens, cartuchos e textos que atendam ao disposto nesta Portaria.

Art. 13º A Notificação de Receita é o único documento que autoriza a dispensação da talidomida, sendo válida, exclusivamente, nas Unidades Federativas onde foi emitida.

§ 1º Terá validade de 15 (quinze) dias, contados a partir da data de sua emissão.

§ 2º Será impressa em formulário próprio, terá as características constantes do anexo II, será impressa em papel de cor branca, devendo permanecer no local de dispensação da droga.

§ 3º Será feita às expensas dos serviços públicos de saúde devidamente cadastrados no órgão de vigilância sanitária estadual.

§ 4º Em caso de emergência, na falta da Notificação de Receita, esta poderá ser substituída por outro papel desde que o médico escreva todos os itens pertinentes ao assunto e indique o caráter de emergência do atendimento. A receita deverá ser apresentada à autoridade de vigilância sanitária local, dentro de 72 (setenta e duas) horas, para visto.

Art. 14º A quantidade de talidomida por prescrição, em cada receita, não poderá ser superior ao necessário para o período de tratamento de 30 (trinta) dias.

Art. 15º Todas as vezes que for prescrita a talidomida, o paciente deverá receber, juntamente com o medicamento, o termo de esclarecimento constante do anexo IV, bem como deverá ser preenchido e assinado um Termo de Responsabilidade (anexo III) pelo médico que prescreveu a talidomida, em duas vias, devendo uma via ser encaminhada à Coordenação Estadual do Programa constante no Art. 5º, devendo a outra permanecer no prontuário do paciente.

Art. 16º A fabricação da talidomida, para atender aos programas oficiais objeto do Art. 5º desta Portaria, será efetuada sob licença especial por laboratórios oficiais, sendo permitido, em caráter complementar e em havendo necessidade, o mesmo regime para a iniciativa privada.

Art. 17º Além das normas que regulamentam a produção farmacêutica em todo o Território Nacional e das boas práticas de manufatura, é obrigatório o uso de equipamentos de proteção individual e coletivo que protejam os trabalhadores da exposição ao produto em todas as etapas de produção.

Parágrafo único. É proibida a alocação de mulheres em idade fértil nas linhas de produção em qualquer das etapas que leve à exposição ao produto.

Art. 18º Toda empresa ou órgão oficial que exerça atividades de produção, fabricação e comercialização da talidomida deverá manter escriturados Livros de Registros, Relação Mensal de Vendas, Balanços mensais, trimestrais e anual e documentos comprovantes da movimentação de estoque.

§ 1º Os Livros, balanços e demais documentos deverão ser mantidos pelo período de 5 (cinco) anos.

§ 2º As empresas produtoras devem enviar os balanços trimestral e anual, conforme anexo V

§ 3º Os estabelecimentos remeterão às autoridades sanitárias estaduais e municipais, até o décimo dia do mês subsequente, os Balanços mensal, trimestral e anual.

Art. 19º Todos os órgãos oficiais que dispensam a droga deverão:

- I. encaminhar, trimestralmente, ao órgão de vigilância sanitária estadual, um consolidado de informações das notificações de receita contendo o nome da unidade, o técnico responsável, o número da notificação e o número total de comprimidos por programa oficial (anexo X).
- II. ter um livro de registro de notificação de receita, contendo a data de dispensação; o nome, idade e sexo do paciente; o nome e o CRM do médico; o nome do técnico responsável pela dispensação; CID; quantidade de comprimidos.

Parágrafo único. Este livro deverá permanecer na unidade pelo período de 10 (dez) anos.

Art. 20º As empresas produtoras da substância talidomida deverão apresentar, anualmente, ao órgão competente da Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde, sua previsão de produção, para efeito de fiscalização e controle, até 31 de janeiro do ano em curso.

Art. 21º Os farmacêuticos responsáveis por empresas e estabelecimentos que exerçam qualquer atividade destinada à produção e/ou comercialização do produto talidomida enviarão, até o dia 15 (quinze) de cada mês, à autoridade de vigilância sanitária estadual, a Relação das Vendas efetuadas no mês antecedente.

Parágrafo único. As relações serão feitas em impressos do modo constante nesta Portaria (anexo VI)

Art. 22º Os Livros de registro destinam-se à anotação em ordem cronológica de estoque, de entradas (por aquisição ou produção) e saída (por venda, processamento, uso ou perdas).

§ 1º Todas as operações efetuadas serão semanalmente registradas pelos responsáveis técnicos dos estabelecimentos em Livro de Registro específico para a talidomida.

§ 2º No Livro de Registro serão anotados Termos de abertura e de encerramento pela autoridade de vigilância sanitária local, que rubricará todas as suas páginas.

Art. 23º Quando, por motivo de natureza fiscal ou processual, for apreendido em um estabelecimento farmacêutico ambulatorial ou hospitalar ou de ensino e pesquisa o Livro de Registro de talidomida, o estabelecimento não poderá operar com a referida substância e/ou produto até que o livro seja liberado ou substituído, se for o caso, pela autoridade de vigilância sanitária competente.

Art. 24º Todas as transações comerciais com transferência do produto ou substância talidomida, no País, deverão ser acompanhadas de nota fiscal ou nota fiscal-fatura, visada pela autoridade de vigilância sanitária competente.

§ 1º O visto deverá ser aplicado mediante carimbo próprio da autoridade de vigilância sanitária, no verso da nota fiscal ou nota fiscal-fatura, preenchido com o número de ordem, local, nome, e assinatura do funcionário responsável e data.

§ 2º A autoridade de vigilância sanitária quer assinar o visto, para aquisição ou transferência da substância, manterá livro de registro para anotação do número de ordem do visto concedido, número da nota fiscal ou nota fiscal-fatura, nome do vendedor ou expedidor e nome do comprador ou destinatário.

§ 3º O visto terá validade de 60 (sessenta) dias, contados da data de sua concessão.

Art. 25º A nota fiscal ou nota fiscal-fatura relativa à saída do produto em retorno ou em devolução, deverá incluir, obrigatoriamente, o visto da autoridade de vigilância sanitária do local de domicílio do responsável pelo retorno ou devolução, além da indicação do número, da data de emissão, da quantidade e do valor da operação da nota fiscal original correspondente.

Parágrafo único. A autoridade de vigilância sanitária do local de domicílio do expedidor deverá ser informada, por escrito, sobre o retorno ou a devolução do produto pela autoridade de vigilância sanitária do local de domicílio da empresa responsável pelo retorno ou devolução.

Art. 26º A nota fiscal ou nota fiscal-fatura que contenha produto ou substância talidomida não poderá conter outras substâncias ou produtos.

Art. 27º O estoque da substância e, ou, do produto talidomida não será superior às quantidades previstas, para atender às necessidades de um ano de consumo.

Art. 28º Para importar, exportar ou reexportar a talidomida, matéria prima ou produto acabado, é necessária autorização do Departamento Técnico Normativo (DETEN)/SVS/MS.

Art. 29º Para fins previstos no artigo anterior, o interessado devidamente habilitado perante o DETEN/SVS deverá requerer a autorização de importação e exportação (anexos VII e VIII).

Parágrafo único. As empresas importadoras da substância de que trata esta Portaria deverão apresentar, anualmente, até 31 de janeiro do ano em curso, ao órgão competente da Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde, a previsão de importação para efeito de controle e fiscalização no âmbito nacional.

Art. 30º A autorização terá validade de 1 (um) ano a partir de sua emissão.

Art. 31º O transporte das mercadorias importadas ou exportadas ficará sob a responsabilidade conjunta da empresa importadora/exportadora e da empresa transportadora, para todos os efeitos legais.

Art. 32º As importações, exportações ou reexportações só poderão ser efetuadas por meio das respectivas inspetorias da Receita Federal dos portos e aeroportos internacionais das Unidades Federativas, mediante a apresentação de documentos comerciais, tais como:

1. Faturas, manifesto de cargas, documentos aduaneiros e de transportes.
2. Autorização de exportação do país de origem, constando a denominação, quantidade e procedência para visto de documento de retirada, após inspeção da mercadoria na repartição aduaneira.

Art. 33º Para exportar ou reexportar, o interessado deverá apresentar a autorização expedida pela autoridade regulamentadora competente do país importador.

Art. 34º A autorização de importação ou exportação, de caráter intransferível, será expedida em 5 (cinco) vias, as quais terão a seguinte destinação:

- 1ª via - DETEN/SVS/MS;
- 2ª via - Importador
- 3ª via - Exportador
- 4ª via - Autoridade regulamentadora competente do país importador ou exportador;
- 5ª via - Autoridade de vigilância sanitária competente das Unidades Federativas em que estiver sediada a empresa autorizada.

Art. 35º A fiscalização e o controle da produção, do comércio e do uso da Talidomida será executado em conjunto pela SVS/MS, órgãos congêneres estaduais e/ou municipais.

Art. 36º O órgão executor da inspeção em estabelecimentos, empresas ou entidades que desenvolverem atividades correlacionadas ao produto de que trata esta Portaria deverá comparar as informações enviadas à autoridade de vigilância sanitária com os Livros, Documentos e estoques existentes no estabelecimento inspecionado.

Art. 37º A autoridade de vigilância sanitária local poderá determinar procedimentos complementares para efetivar o controle das atividades referentes ao comércio nacional.

Art. 38º A inobservância dos termos desta Portaria acarretará, além das penalidades previstas na legislação específica, em:

- I. suspensão da autorização especial;
- II. cassação da concessão do visto para comercialização e transporte;
- III. descredenciamento das unidades de saúde

Art. 39º Os casos omissos serão submetidos à apreciação da SVS/MS.

Art. 40º Esta Portaria entrará em vigor na data de sua publicação, ficando revogadas as disposições em contrário.

MARTA NÓBREGA MARTINEZ

Consulte os anexos dessa Portaria no site da **ANVISA**

ANEXO 3 – Bula do medicamento

FUNED TALIDOMIDA

FUNED TALIDOMIDA

FUNED TALIDOMIDA

FUNED Talidomida

talidomida

**FORMA FARMACÊUTICA
E APRESENTAÇÃO**

Talidomida comprimido 100 mg -
cartucho com 30 comprimidos

**USO ADULTO E
CRIANÇAS MAIORES DE 12 ANOS****COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido de 100 mg contém:
Talidomida 100 mg
Excipientes q.s.p. 1 comprimido
(Manitol oral, celulose microcristalina,
estearato de magnésio, amido, polividona,
glicolato amido sódico, álcool etílico)

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

- **Ação esperada do medicamento:** A Talidomida apresenta ação antiinflamatória no eritema nodoso na Hanseníase e atividade moduladora da resposta imunológica, relacionada com a prevenção e o controle de doenças crônico-degenerativas e nas úlceras aftosas idiopáticas em usuários portadores de DST/HIV/AIDS. Foi estabelecido que o medicamento não tem função antibacteriana ou contra fungos. Assim, a sua utilidade clínica parece dever-se às suas propriedades contra a inflamação e moduladora sobre o sistema imunológico.
- **Cuidados no armazenamento:** Guardar o produto à temperatura de 15° C à 30° C, na embalagem original, em local protegido da luz e umidade.
- **O número do lote e o prazo de validade** estão indicados na lateral do cartucho. O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação. Não use medicamento após o vencimento, pode ser prejudicial para sua saúde.
- **Uso na gravidez:** O risco de nascimentos com malformações, especialmente focomelia (malformações ou ausência de braços e pernas) ou morte fetal é extremamente alto durante o período crítico da gestação (21 a 56 dias após a concepção).
- **Uso na lactação:** A excreção da Talidomida no leite materno não é conhecida, por isso a amamentação não deve ocorrer durante o uso do medicamento.
- Siga corretamente as orientações do médico, respeitando sempre os horários, dose e duração do tratamento. Não desaparecendo os sintomas procure orientação médica. Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Consulte a prescrição médica para saber a dose a ser administrada.
- Recomenda-se que o medicamento seja administrado antes de deitar para minimizar o efeito sedativo e com intervalo de, ao menos, 1 hora após a última refeição do dia. O comprimido deve ser ingerido com, no mínimo, um copo cheio de água.
- Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.
- Informe seu médico do aparecimento de reações desagradáveis. A mais séria reação da Talidomida, documentada em humanos, é a capacidade de causar danos severos ao feto (teratogenicidade). O risco de nascimentos com malformações, especialmente focomelia (malformações ou ausência de braços e pernas) ou morte fetal é extremamente alto durante o período crítico da gestação (21 a 56 dias após a concepção). Fora desse período o risco é desconhecido, mas pode ser significativo. Outros efeitos adversos e sua frequência estão descritos nas reações adversas nesta bula.
- Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento. A Talidomida é um sedativo potente e a associação com estes medicamentos pode aumentar os efeitos depressores sobre o Sistema Nervoso Central. Pode ser necessária a redução da dose da Talidomida ou dos outros depressores centrais. Foi demonstrado que a Talidomida pode causar neuropatia

periférica e pode ser irreversível. Medicamentos associados ao desenvolvimento da neuropatia devem ser utilizados com cautela e o paciente deve ser clinicamente monitorizado. Precaução e monitoramento do aparecimento de gravidez ao associar Talidomida a medicamentos que reduzem a efetividade dos contraceptivos hormonais. Recomenda-se abstenção sexual ou a utilização de outros dois métodos de contracepção não hormonais altamente eficazes durante o tratamento, e também por 1 mês após a interrupção da administração de Talidomida

Riscos do medicamento: Não use este medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde. Não recomende e não doe este medicamento para outras pessoas. **A Talidomida é teratogênica para humanos.** Mesmo em uma única dose de 50 mg provoca malformações no feto.

É proibido o uso de Talidomida por mulheres em idade fértil, compreendida da menarca à menopausa (Portaria nº 354/97 SNVS/MS).

Indicações do medicamento: As indicações da Talidomida, no Brasil, são restritas aos seguintes programas oficiais:

- **Hanseníase** (reação hansênica do tipo II ou tipo eritema nodoso): há redução dos sintomas local e sistêmico da reação hansênica.
- **Doenças Sexualmente Transmissíveis** - DST/HIV/AIDS (úlceras aftosas nos pacientes portadores do HIV): estudos em laboratório indicam que a Talidomida pode suprimir a replicação viral, diminuindo a carga viral e aumentando o bem-estar do usuário pela redução da febre, mal-estar, fraqueza muscular e caquexia nos imunodeprimidos.
- **Doenças crônico-degenerativas** (lúpus eritematoso, doença enxerto-versus-hospedeiro): espera-se a diminuição do processo inflamatório e a regressão da lesão dos tecidos presentes no lúpus. No enxerto-versus-hospedeiro, o medicamento interrompe o processo de rejeição e promove a

tolerância ao transplante.

Os resultados benéficos da Talidomida podem demorar e o tempo para o início da ação varia conforme a condição clínica. Na reação hansênica tipo nodoso ou tipo II, espera-se o início do efeito em 48 horas após a administração do medicamento. No lúpus eritematoso, o início da ação ocorre em 2 semanas e o efeito máximo de regressão das lesões e da inflamação de 1 a 2 meses. No enxerto-versus-hospedeiro, o tempo necessário para o início da ação da Talidomida é de 1 a 2 meses.

- Os efeitos adversos em idosos não parecem diferentes daqueles notificados em indivíduos mais jovens. Nenhum problema geriátrico específico foi documentado.
- Talidomida é contra-indicada para pacientes com hipersensibilidade conhecida à Talidomida, à qualquer componente da fórmula. A reação mais comum ocorre em pacientes portadores do vírus HIV.
- Não utilize álcool enquanto estiver tomando o medicamento pois este potencializa o efeito sedativo da Talidomida.
- **Precauções e advertências especiais:** Cuidado - este medicamento causa grandes defeitos no feto. A Talidomida pode causar malformações que incluem ausência de lábios, focomelia (malformações ou ausência de braços e pernas), aumento do número de dedos, ocorrência de dedos colados, hemangiomas facial e capilar, hidrocefalia, anomalias intestinais, cardiovasculares, renais e defeito nervoso cranial, nos olhos e orelhas, parestesias facial e oculomotor, outros defeitos oculares, estenose anal, defeitos vaginal e uterino. As malformações cardíacas são geralmente fatais. A mortalidade, imediatamente após o nascimento, foi relatada em torno de 40 %. A segurança e a eficácia em crianças com idade inferior a 12 anos não foi bem estabelecida. Os efeitos adversos, em idosos, não parecem ser diferentes daqueles notificados em indivíduos mais jovens. Nenhum problema geriátrico específico foi documentado. Recomenda-se cautela enquanto dirigir, operar máquinas ou outras atividades que exigem atenção ou que sejam perigosas. A Talidomida pode causar sonolência e vertigem.

- **Talidomida e alimentos**

A presença de alimentos gordurosos no estômago pode aumentar em 6 horas o tempo necessário para atingir o melhor efeito da Talidomida.

- **Talidomida e exames laboratoriais**

Não foram verificadas interferências nos resultados de testes laboratoriais em indivíduos que utilizavam Talidomida.

- **Talidomida e outras condições clínicas**

Pacientes com hanseníase podem ter um aumento da biodisponibilidade da Talidomida, quando comparado aos indivíduos saudáveis.

***TODO MEDICAMENTO DEVE
SER MANTIDO FORA DO
ALCANCE DE CRIANÇAS.
“NÃO TOME REMÉDIO SEM O
CONHECIMENTO DO SEU
MÉDICO, PODE SER
PERIGOSO PARA A SUA SAÚDE”***

**INFORMAÇÕES TÉCNICAS
FARMACOLOGIA**

Mecanismo de Ação

É derivado do ácido glutâmico, relacionado quimicamente a glutetimida e clortalidona, que apresenta ação sedativa/hipnótica, antiinflamatória, moduladora da resposta imune e teratogênica. Foi bem estabelecido que a Talidomida não tem função antibacteriana e antimicótica. Assim, a sua utilidade clínica parece dever-se às suas propriedades antiinflamatória e imunomoduladora.

O mecanismo responsável pela atividade clínica do medicamento não foi completamente elucidado, apesar de ter sido, primeiramente, reconhecido como agente sedativo.

O efeito teratogênico pode ser explicado por três hipóteses:

Alteração do desenvolvimento da crista neural, inibição da angiogênese em células cardíacas dos embriões e/ou redução dos receptores de adesão de células-mãe que originam os membros superiores e inferiores e das células cardíacas de embriões.

Embora os mecanismos antiinflamatório e imunomodulador não estejam definidos, análises farmacológicas detalhadas indicam que os efeitos clínicos não resultam dos metabólitos, mas da própria molécula da

Talidomida.

O medicamento foi utilizado, satisfatoriamente, para tratar várias condições inflamatórias caracterizadas pela infiltração tecidual com leucócitos polimorfonucleares (PMNL's) como a reação hansênica do tipo II ou tipo eritema nodoso e úlceras aftosas mucocutâneas recidivantes.

Verificou-se depressão da quimiotaxia dos PMNL's e, possivelmente, a sua fagocitose. Entretanto, também foi constatada sua eficácia em outros processos inflamatórios com acúmulo predominante de células mononucleares, incluindo o lúpus eritematoso discóide. O fármaco diminui a capacidade fagocitária dos monócitos e a quimio-luminescência, indicando redução da inflamação e da lesão tecidual pela supressão da produção de radicais livres derivados do oxigênio e outros mediadores da resposta inflamatória.

Parece reduzir o TNF-alfa em pacientes com reação hansênica tipo II, possivelmente pela capacidade em reduzir os sintomas local e sistêmico da reação e diminuir o número de neutrófilos e células T CD4 nas lesões.

A Talidomida apresenta menor afinidade de ligação aos linfócitos T helper do que aos linfócitos T supressor e citotóxico. Esse modelo de ligação suprime a atividade do linfócito T helper permitindo o desenvolvimento dos linfócitos T supressor e citotóxico. Essas células têm papel importante em interromper o processo de rejeição e promover a tolerância ao transplante.

Pode suprimir, *in vitro*, a replicação viral, diminuindo a carga viral e aumentando o bem-estar do usuário pela redução da febre, mal-estar, fraqueza muscular e caquexia induzidos pelo TNF-alfa em pacientes imunodeprimidos, como na síndrome de imunodeficiência adquirida. Sugere-se a inibição seletiva da produção de TNF-alfa pelos monócitos e uma ação inibitória dos macrófagos, via fator nuclear Kappa na replicação viral do HIV.

Outras ações:

Resultados a partir de estudos em humanos e animais sugerem uma ação sobre o sistema endócrino. O hipertireoidismo melhorou em alguns pacientes que receberam Talidomida. Relatou-se um aumento na secreção urinária de 17-hidroxycorticosteróides associados com hipoglicemia.

Farmacocinética

A absorção, a biodisponibilidade e a biotransformação não foram estudadas em humanos. Pela reduzida hidrossolubilidade, a absorção da Talidomida pelo trato gastrintestinal é lenta e a biodisponibilidade varia de 67 % a 93 %. Os portadores de hanseníase podem ter um aumento da biodisponibilidade, quando comparado a indivíduos saudáveis. A distribuição é de aproximadamente 121 L em indivíduos saudáveis e 78 L em portadores do HIV. Estudos em animais demonstraram concentrações elevadas no trato gastrintestinal, fígado e rins, e baixas no músculo, cérebro e tecido adiposo. A Talidomida atravessa a barreira placentária, mas não foi determinado se está presente no líquido ejaculatório.

Nos animais, a principal via de degradação parece ser uma clivagem hidrolítica não enzimática, produzindo sete produtos principais de hidrólise e no mínimo cinco produtos menos significativos. A Talidomida pode sofrer biotransformação hepática, via enzimas do citocromo P 450. O medicamento parece não inibir seu próprio metabolismo. Entretanto, pode interferir na indução enzimática promovida por outros compostos. O produto final do metabolismo é o ácido ftálico.

O tempo de meia vida é de aproximadamente 8,7 horas. A ligação às proteínas plasmáticas é elevada. O tempo gasto para o início da ação está descrito no Quadro 1.

Condição Clínica	Início da ação
Reação hansênica do tipo eritema nodoso ou tipo II	48 horas
Enxerto-versus-hospedeiro	1 a 2 meses
Lúpus eritematoso discóide	2 semanas
Artrite reumatóide	2 a 3 meses

Quadro 1 : Tempo para o início da ação nas diferentes condições clínicas.

O pico da resposta no lúpus eritematoso discóide é alcançado entre 1 e 2 meses após o início da terapia.

A concentração plasmática máxima, o tempo necessário para alcançar o pico da concentração plasmática e o tempo de meia vida de eliminação estão especificados no Quadro 2.

Condição Clínica	Dose	Pico de concentração plasmática (ng/ml)	Tempo para atingir concentração plasmática máxima (h)	Tempo de meia vida de eliminação (h)
Indivíduos saudáveis	50 mg	0,62	2,9	5,52
	200 mg	1,15 a 1,76	3,5 a 4,4	5,53
Portadores do vírus HIV	400 mg	2,82	4,3	7,29
	100 mg	1,17 +/- 0,21	3,4 +/- 1,8	6,5 +/- 3,4
Pacientes com hanseníase	300 mg	3,47 +/- 1,14	3,4 +/- 1,5	5,7 +/- 0,6
	400 mg	3,44	3,7	6,88

Quadro 2: Tempo necessário para atingir o pico de concentração sérica e a concentração plasmática máxima e o tempo de meia vida de eliminação, após administração de dose única.

A excreção da Talidomida é renal. A taxa de depuração é de 1,15 ml/minuto. Menos de 0,7 % do fármaco é excretado sob a forma inalterada. O produto final do metabolismo, o ácido ftálico, é excretado conjugado com a glicina. O medicamento parece ser bem tolerado em pacientes com doenças hepáticas e renais graves.

Os dados se referem aos estudos que buscavam demonstrar a eficácia da Talidomida no tratamento das manifestações cutâneas moderadas a graves da reação hansênica tipo II ou tipo eritema nodoso publicados na literatura médica e de um estudo retrospectivo de 102 pacientes tratados no serviço público de saúde nos Estados Unidos.

Os dados obtidos de eficácia da Talidomida na prevenção da reação hansênica recidivante foram de um acompanhamento retrospectivo de 102 pacientes tratados pelo sistema público de saúde americano. Houve recidiva das lesões em uma parte desses pacientes após a retirada do medicamento e a remissão após a reintrodução da terapia.

Foram tratados com Talidomida, 20 americanos entre 11 e 17 anos de idade. A maioria utilizava 100 mg do medicamento, diariamente. A taxa de resposta e o perfil de segurança foram similares aos descritos para adultos.

Outros 32 estudos publicados (com mais de 1600 casos consistentemente descritos), mostram, de modo geral, resultados positivos da administração da Talidomida no tratamento das manifestações cutâneas moderadas a graves da reação hansênica tipo II.

INDICAÇÕES

Tratamento da reação hansênica do tipo eritema nodoso ou tipo II: é indicada para manifestações cutâneas moderadas a grave. Não é recomendado como monoterapia no tratamento da reação hansênica tipo II na presença de neurite moderada a grave.

Tratamento da reação hansênica do tipo eritema nodoso ou tipo II recidivante: é indicada como terapia de manutenção para prevenção e supressão das manifestações da reação hansênica do tipo eritema nodoso recidivante.

Tratamento da úlcera aftosa associada à imunodeficiência: é indicada no tratamen-

to de úlceras aftosas em pacientes infectados ou não pelo HIV, que não respondem ao tratamento com colchicina, dapsona e corticosteróides. A infecção causadora da lesão deve ser excluída antes de considerar o tratamento com a Talidomida.

Tratamento do enxerto-versus-hospedeiro: não existem dados disponíveis na literatura ou experiências clínicas consistentes sobre a utilização da Talidomida nessa condição.

Tratamento do lúpus eritematoso: o uso da Talidomida para o tratamento das lesões cutâneas associadas ao lúpus eritematoso resistente a outros esquemas terapêuticos não foi estudado. Embora o medicamento tenha sido efetivo em um número pequeno de pacientes, estudos clínicos comparativos precisam ser realizados para determinar seu papel nesta indicação.

CONTRA-INDICAÇÕES

A Talidomida é contra-indicada em pacientes que demonstraram hipersensibilidade ao medicamento ou a seus componentes. A reação é mais freqüente em pacientes portadores do vírus HIV.

ADVERTÊNCIAS

Gravidez, reprodução e teratogenicidade

Em casos especiais de indicação, esgotadas outras alternativas terapêuticas, devem ser encaminhadas de maneira excepcional com **justificativa fundamentada** e segurança de utilização de métodos contraceptivos, para o tratamento em **unidade de referência cadastrada** pelas Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde.

O paciente deverá receber, juntamente com o medicamento, o **Termo de Esclarecimento**.

Deverá ser preenchido e assinado o **Termo de Responsabilidade** pelo prescritor, em duas vias, sendo uma via encaminhada à Coordenação Estadual do Programa. A outra deve permanecer no prontuário do paciente.

A Talidomida é teratogênica para os humanos, mesmo em uma única dose de 50 mg. Embora o intervalo para a embriopatia seja curto (21 a 56 dias após a concepção), uma dose que produza uma concentração plasmática pequena, como 0,9 mcg/ml, é sufi-

ciente para causar anomalias no feto. As malformações incluem amelia e focomelia, polidactilia, sindactilia, hemangiomas facial e capilar, hidrocefalia, anomalias intestinais, cardiovasculares, renais e defeito nervoso cranial, no olho e orelha. Outras malformações incluem parestesias facial e oculomotor, outros defeitos oculares, estenose anal, defeitos vaginal e uterino. As malformações cardíacas são geralmente fatais. A mortalidade, imediatamente após o nascimento, é em torno de 40 %.

É proibido o uso da Talidomida por mulheres em idade fértil, compreendida entre a menarca e a menopausa. Classificada na categoria X, pelo *Food and Drug Administration*.

Por não ser exatamente conhecida a presença da Talidomida no esperma de homens que estejam em tratamento, deve-se utilizar preservativos durante a relação sexual com mulheres em idade fértil.

Lactação

A extensão de distribuição da Talidomida no leite materno não é conhecida, mas a amamentação não deve ocorrer enquanto a lactante utilizar o medicamento pois a criança pode apresentar reações adversas.

Pediatria

Nenhuma informação sobre os parâmetros farmacocinéticos do medicamento em pacientes menores de 18 anos está disponível.

A Talidomida foi utilizada para tratar 20 usuários de 11 a 17 anos de idade. A resposta e o perfil de segurança foram os mesmos descritos para adultos. Em outro estudo, realizado com 14 pacientes de 2 a 19 anos, o medicamento foi administrado para casos de enxerto-versus-hospedeiro crônico e nenhum problema pediátrico específico foi relatado. Devido à sua toxicidade, a Talidomida deve ser utilizada com cautela e somente após considerar outras alternativas menos tóxicas e estas demonstrarem não ser efetivas.

Geriatría

Estudos apropriados sobre os efeitos da Talidomida na população idosa não foram realizados. Entretanto, o fármaco foi utilizado em ensaios clínicos em pacientes com até 90 anos de idade e nenhum problema geriátrico específico foi documentado.

A Talidomida é teratogênica e deve-se ter precauções durante a exposição, que poderá

ser utilizada somente após a falência de outros esquemas terapêuticos. O profissional deve ficar atento às orientações fornecidas ao usuário e aos procedimentos que ele necessita saber antes de iniciar o tratamento, durante e após o término da administração da Talidomida, de acordo com as recomendações a seguir:

**ANTES DE INICIAR
O TRATAMENTO
(HOMENS E MULHERES)**

A menos que outras alternativas terapêuticas tenham sido ineficazes, a Talidomida é proibida para mulheres em idade fértil (compreendida da menarca à menopausa) ou grávidas.

Em casos excepcionais de indicação de Talidomida para mulheres em idade fértil, quando se fizer indispensável a utilização do medicamento, conforme instrução constante na **Portaria nº 354 de 15 de agosto de 1997 (SNVS/MS)** e desde que esgotados todos os outros recursos terapêuticos e afastada a possibilidade de gravidez em curso, devem ser cumpridas as seguintes exigências:

1. Os casos devem ser encaminhados para unidades de referência, estas previamente cadastradas pelas Secretarias Estaduais ou Municipais de Saúde.
2. O encaminhamento de tais casos deve ser devidamente justificado através de relatório de encaminhamento pormenorizado, preenchido por médico responsável pelo caso.
3. Os serviços de referência devem constituir comitês de ética médica para apreciação destes casos.
4. Deve ser assegurado aos casos aprovados pela comissão de ética o uso de métodos contraceptivos que impeçam a ocorrência de gravidez durante a utilização da droga.

A utilização do medicamento somente poderá ocorrer se o profissional prescriptor:

- Constatar que o usuário compreende e é capaz de seguir todas as orientações.
- Cadastrar o paciente no programa de usuários de Talidomida.
- Prestar informações orais e escritas sobre os cuidados do tratamento com o medicamento.
- Esclarecer as dúvidas do usuário ou seu responsável legal, e certificar-se de que este esteja ciente do termo de

esclarecimento pós-informado.

- Certificar-se de que as mulheres em idade fértil não estejam grávidas. Recomenda-se que o resultado negativo do teste (sensibilidade mínima de 50 mUI/ml) e a abstinência sexual ocorram nas 24 horas que antecedem o início da administração do medicamento.
- Fornecer todas as orientações e reter a cópia do termo de responsabilidade confirmando as informações recebidas.

CONDUTA SUGERIDA

IMPORTANTE:

O paciente deve abster-se sexualmente ou aderir a dois métodos contraceptivos concomitantemente. Um deles deve ser de alta eficácia (pílula anticoncepcional, anticoncepcional injetável ou implantado pela via intradérmica, dispositivo intra-uterino-DIU) e o outro eficaz (preservativo masculino, preservativo feminino, diafragma).

A prevenção da gravidez deve iniciar-se, pelo menos, 4 semanas antes do início do tratamento com o medicamento, durante toda a terapia e por mais 4 semanas após a interrupção da administração da Talidomida. Os homens que mantêm vida sexual ativa com mulheres em idade fértil devem adotar barreiras para evitar a concepção (uso de preservativos), mesmo que tenham sido submetidos a vasectomia.

DURANTE O TRATAMENTO

Descartada a possibilidade de gravidez e iniciado o tratamento, monitore a segurança da utilização da Talidomida da seguinte forma:

Primeiro mês de administração da Talidomida: solicite o teste laboratorial de gravidez, semanalmente, durante as primeiras 4 semanas de utilização do medicamento.

Segundo mês em diante: a partir da quinta semana, solicite o teste mensalmente (em mulheres com ciclos menstruais regulares). As mulheres que apresentam ciclos menstruais irregulares devem repetir o exame a cada duas semanas. O teste também deve ser realizado se a mulher apresentar qualquer sangramento anormal.

Oriente a usuária para interromper, imediata-

mente, a administração em caso de gestação. Os homens que utilizam a Talidomida e mantêm vida sexual ativa com mulheres em idade fértil, mesmo tendo sido submetidos à vasectomia, devem ser orientados a adotar o uso de preservativo durante todo o tratamento. Oriente sobre a importância dos usuários não doarem sangue ou esperma, bem como as principais reações adversas e interações medicamentosas.

Qualquer suspeita de exposição do feto à Talidomida deve ser notificada a Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Departamento de Farmacovigilância pelos endereços: Unidade de Farmacovigilância / ANVISA - SEPN, W3 Norte, Q.515, Bloco B, Ed. Ômega, 4º andar, sala 402. Brasília, DF, BRASIL CEP 70770-502 ou <http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilância>.

APÓS O TRATAMENTO

(HOMENS E MULHERES)

A utilização dos métodos contraceptivos deve continuar por, no mínimo, 4 semanas após a última dose de Talidomida.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Álcool, barbituratos, clorpromazina, antidepressivos, anti-histamínicos, ansiolíticos, relaxantes musculares e outros medicamentos depressores do Sistema Nervoso Central e reserpina administrados concomitante à Talidomida podem aumentar o potente efeito sedativo da Talidomida e os efeitos depressores sobre o Sistema Nervoso Central. A redução da dose da Talidomida ou dos outros depressores centrais pode ser necessária.

Cloranfenicol, cisplatina, dapsona, didanosina, etambutol, etionamida, hidralazina, isoniazida, lítio, metronidazol, nitrofurantoína, óxido nítrico, fenitoína, estavudina, vincristina, zalcitabina e outros medicamentos associados com neuropatia periférica usados concomitante com a Talidomida contribuem para o aparecimento de neuropatia periférica e pode ser irreversível. Os medicamentos associados ao desenvolvimento da neuropatia devem ser utilizados com cautela e o paciente deve ser clinicamente monitorado.

Carbamazepina, griseofulvina, rifabutina, rifampicina, inibidores das proteases como

indinavir, nelfinavir, ritonavir ou saquinavir reduzem a efetividade dos contraceptivos. Durante o uso concomitante com tais agentes, recomenda-se abstenção sexual ou a utilização concomitante de outros dois métodos de contracepção eficazes e altamente efetivos.

A administração concomitante da Talidomida com alimentos gordurosos pode aumentar em 6 horas o tempo necessário para atingir o pico de concentração plasmática.

REAÇÕES ADVERSAS

A mais séria reação da Talidomida, documentada em humanos, é a teratogenicidade. O risco de nascimentos com malformações, especialmente, focomelia ou morte fetal é extremamente alto durante o período crítico da gestação (35 e 50 dias após a última menstruação). O risco de malformações fora desse período é desconhecido, mas pode ser significativo. Estudos realizados contra-indicam a utilização da Talidomida em todo o período de gestação.

Classificação por incidência

Mais frequentes

Neuropatia periférica (timido, formigamento, queimação, dormência ou dor nas mãos, braços, pés ou pernas e fraqueza muscular). É uma reação adversa comum e, potencialmente severa do tratamento com Talidomida. Geralmente, ocorre após longo período de exposição (meses) e pode ser irreversível. A lesão pode surgir antes que o usuário apresente qualquer sintoma, por isso o medicamento não deve ser administrado em usuários que apresentem indícios de neuropatia ou encefalopatia pré-existente. O paciente deve ser acompanhado, mensalmente, nos três primeiros meses da terapia para detectar sinais precoces de neuropatia. A neuropatia secundária ao medicamento é incomum em indivíduos hansenianos, provavelmente pelo curto período, uma a duas semanas, de administração de doses elevadas. Se houver neuropatia induzida pelo medicamento, a administração deve ser suspensa para limitar a lesão, se clinicamente conveniente. Usualmente, o tratamento pode ser reiniciado se a neuropatia regredir ao estado basal.

Foi relatada neutropenia associada ao uso da Talidomida. O tratamento não deve ser iniciado se a contagem absoluta de neutrófilos

estiver baixa (menor que 750mm^3). Se a contagem absoluta ficar menor que 750mm^3 durante o tratamento, o regime posológico deverá ser reavaliado e, se persistir, deve-se considerar a suspensão do medicamento, se clinicamente conveniente.

A sonolência, vertigem, hipotensão ortostática e a intolerância gastrointestinal (constipação, diarreia, náusea, dor estomacal) requerem atenção apenas se persistirem.

Menos freqüentes

Secura da boca, ressecamento da pele, cefaléia, aumento do apetite, alterações de humor, edema em membros inferiores.

Raras

Hipersensibilidade (febre, diminuição da pressão arterial, batimento cardíaco acelerado, rash cutâneo), mais freqüentemente observada em portadores de HIV.

Classificação por sistemas

Reações músculo-esqueléticas

Neuropatia periférica, dores nas costas (4,2 % a 5,6 %) e pescoço (4,2 %), rigidez do pescoço (4,2 %), artrite, síndrome do túnel do carpo, dores musculares, hipertonía, mialgia, miastenia, fragilidade óssea, distúrbios nas articulações, contração dos membros superiores e inferiores, tremor intermitente e câibras musculares. O tratamento deve ser imediatamente interrompido se for observada neuropatia induzida pela Talidomida. Normalmente, o tratamento pode ser reiniciado somente se a neuropatia retornar ao estado basal. Recomenda-se que os usuários sejam submetidos ao exame neurológico antes de iniciar a administração de Talidomida.

Reações cardiovasculares

Batimento cardíaco irregular, hipertensão, angina pectoris, insuficiência cardíaca congestiva, hipotensão, bradicardia, fibrilação atrial, isquemia cerebral, acidente vascular cerebral, parada cardíaca, Síndrome de Raynaud, infarto do miocárdio, palpitação, pericardite, hipotensão postural, síncope, taquicardia, trombose e distúrbios vasculares periféricos.

Reações hematológicas e dos órgãos hematopoiéticos

Neutropenia (febre, arrepio e inflamação da garganta), leucopenia (16,7 % a 25 %), anemia (5,6 % a 12,5 %), linfadenopatia (5,6 %

a 12,5 %), eosinofilia, granulocitopenia, leucemia, elevação do volume celular, pancitopenia, petéquias, púrpura, eritroleucemia, linfopenia, anormalidades na série vermelha, trombocitopenia e aumento do baço.

Reações geniturinárias

Falência renal (sangue na urina, redução da diurese), hematúria (11,1 %), albuminúria (3,1 % a 8,3 %), impotência (2,8 % a 8,3 %), incontinência urinária, enurese, piúria.

Reações dermatológicas

Rash cutâneo (moderada a grave, mais freqüente em portadores do vírus HIV), pele ressecada, transpiração (12,5 %), acne (3,1 % a 11,1 %), dermatite fúngica (4,2 % a 9,4 %), prurido (2,8 % a 6,3 %), distúrbios da unha (3,1 % a 4,2 %), alopecia, rash maculopapular, rash eczematoso, dermatite esfoliativa, reação do tipo nodoso, necrose da pele, angioedema, herpes simplex, neoplasia benigna da pele, Síndrome de Stevens Johnson, psoríase, estomatite aftosa, descoloração da pele, seborréia, edema facial, celulite e urticária.

Reações gastrointestinais

Hemorragia e intolerância gastrointestinal (constipação, diarreia, náusea), secura da boca (8,3 %), náusea (4,2 % a 12,5 %), diarreia (4,2 % a 11,1 %), monilíase oral (4,2 % a 11,1 %), flatulência (8,3 %), constipação (2,8 % a 4,8 %), dor abdominal (2,8 % a 4,2 %), anorexia (2,8 %), colite, disfagia, esofagite, gastroenterite, aumento da glândula parótida, periodontíase, estomatite, descoloração da língua, aumento de apetite, distúrbios do paladar, obstrução intestinal, vômitos, distensão abdominal, eructação e dispepsia.

Reações centrais

Sonolência (36,1 % a 37,5 %), vertigem (4,2 % a 19,4 %), parestesia (5,6 % a 15,6 %), nervosismo (2,8 % a 9,4 %), insônia (9,4 %), agitação (9,4 %), neuropatia periférica irreversível (8,3 %), vertigo (8,3 %), tremor (4,2 %), amnésia, confusão, euforia, hiperestesia, neuralgia, enxaqueca, dificuldade de manter a orientação do corpo no espaço, ataxia, redução da libido, redução dos reflexos, demência, discinesia, hipalgesia, hipercinesia, incoordenação motora, meningite, distúrbios neurológicos, disestesia, neurite, pensamentos anormais, alteração do humor, depressão e psicoses.

Reações respiratórias

Infecções do trato respiratório superior, faringite (4,2 % a 8,3 %), sinusite (3,1 % a 8,3 %), renite (4,2 %), tosse, enfisema, epistaxe, embolia pulmonar, alteração de voz, apnéia, bronquite, pneumonia, edema pulmonar, dispnéia e outros distúrbios pulmonares.

Reações imunológicas

Febre (19,4 % a 21,9 %), infecção (6,3 % a 8,3 %), desenvolvimento de sinais e sintomas da SIDA em pacientes positivados, amiloidose, infecção viral, síndrome da gripe, redução na contagem de células CD4, seps e monilíase.

Reações metabólicas e/ou endócrinas

Aumento de aspartato aminotransferase (2,8 % a 12,5 %), hiperlipemia (2,0 % a 9,4 %), edema periférico (3,1 % a 8,3 %), bilirrubinemia, aumento da uréia nitrogenada sanguínea e da creatinina, hipercalemia, hiperuricemia, hipomagnesemia, hipocalcemia, avitaminose, aumento da lipase e da fosfatase alcalina, hipercolesterolemia, hipoglicemia, desidratação, hipoproteïnemia, anormalidades eletrolíticas, aumento de lipoproteína de alta densidade (HDL), redução do fósforo e aumento da alanina aminotransferase. Níveis inadequados do hormônio antidiurético (ADH), alteração dos níveis hormonais, hipotireoidismo, mixedema, ginecomastia e diabetes.

Reações oftalmológicas

Diplopia, dor ocular, conjuntivite, distúrbios oculares, distúrbios da lágrima com ressecamento dos olhos, retinite.

Outras reações

As reações adversas gerais incluem: dor (8,3 %), mal-estar (8,3 %), dor de dente (4,25 %), ganho de peso, hérnia, febre e fotossensibilidade, leucemia, doença nodular esclerosante de Hodgkin e sarcoma e reações de hipersensibilidade.

POSOLOGIA**Via oral****Adultos**

Reação hansênica do tipo nodoso ou tipo II : 100 a 300 mg, 1 vez ao dia, ao deitar. Deve ser administrado com água e, no mínimo, 1 hora após a refeição da noite.

Manifestações cutâneas severas a graves da reação hansênica do tipo nodoso (tipo II) : até 400 mg, em dose única diária, antes de deitar ou em doses divididas. Deve ser administrada com água, no mínimo, 1 hora após a refeição. Recomenda-se que a mesma dose seja mantida até a remissão clínica do quadro reacional.

Na neurite moderada a grave associada à reação hansênica do tipo nodoso, o tratamento deve ser iniciado, concomitantemente, com corticosteróides. A dose dos corticosteróides pode ser gradualmente reduzida e descontinuada, quando a neurite for diminuída.

Supressão da reação hansênica do tipo nodoso ou tipo II recidivante : na prevenção da recorrência do eritema cutâneo, em usuários com história de tratamento de manutenção por tempo prolongado, devem ser mantidas nas doses mínimas necessárias para controlar a reação. A redução gradual da dose de Talidomida deve ser realizada a cada 3 - 5 meses, em partes de 50 mg a cada 2 - 4 semanas.

Vírus da imunodeficiência humana (HIV) associado com quadro característico de perda significativa de peso (>10%), diarreia e debilidade : 100 - 200 mg 1 vez ao dia, ao deitar ou 1 hora após a refeição da noite, ou 100 mg 2 vezes ao dia, com água, no mínimo 1 hora após as refeições.

Úlceras aftosas : 50 - 200 mg ao deitar, 1 hora após a refeição da noite, com água, durante 4 semanas. Para alguns pacientes pode ser necessária a manutenção de dose de 50 mg 4 vezes ao dia.

Enxerto-versus-hospedeiro : a dose inicial varia de 800 a 1600 mg, em dose única diária até a obtenção da resposta clínica adequada. A redução de 25 % da dose inicial deve ocorrer a cada 2 semanas. Pode-se iniciar com as mesmas doses, fracionadas em 4 administrações diárias, ajustando-as para alcançar o nível de concentração plasmática mínimo de 5 g/ml e com terapias de duração de 2 a 700 dias (média de 240 dias) de terapia. Outros estudos demonstraram doses efetivas menores de 600 mg/dia. São necessários mais estudos para estabelecer a dose mínima efetiva da Talidomida no enxerto-versus-hospedeiro.

A posologia adotada deve ser continuada até que os sinais e sintomas da reação ativa tenham sido abrandados, em geral por um período de pelo menos 2 semanas. Em

seguida, os pacientes podem ter a posologia reduzida, com decréscimos de 50 mg a cada 2 a 4 semanas.

Casos especiais

A Talidomida parece ser bem tolerada em pacientes com doenças hepáticas e renais graves.

Equivalência

A equivalência em peso entre o composto químico da apresentação farmacêutica (Talidomida) e a substância terapêuticamente ativa (Talidomida) é de 1:1.

SUPERDOSAGEM

Intoxicação

A dose letal que mata 50 % dos animais (DL50) não foi determinada. Pacientes que tentaram suicídio ou tiveram sobredose acidental sobreviveram sem seqüelas detectáveis. Sobredose até 14 g de Talidomida administrada concomitante ao álcool resultou em sonolência. Nenhum problema circulatório ou respiratório foi relatado.

Tratamento

Procure o serviço de emergência médica mais próximo de sua residência. Não tome qualquer atitude antes de procurar atendimento médico adequado.

O tratamento da sobredose consiste no controle de suporte das funções vitais.

Os casos suspeitos ou confirmados de sobredose intencional devem ser encaminhados ao serviço de psiquiatria.

USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. “SÓ PODE SER DISPENSADO COM RETENÇÃO DA NOTIFICAÇÃO DE RECEITA ESPECIAL DE TALIDOMIDA (Anexo XIII - Portaria 344/98), FORNECIMENTO DO TERMO DE CONHECIMENTO DE RISCO E CONSENTIMENTO PÓS INFORMAÇÃO PARA HOMENS E MULHERES MENORES DE 55 ANOS DE IDADE (Anexo XVI – Portaria 344/98), TERMO DE ESCLARECIMENTO PARA USUÁRIO DA TALIDOMIDA (Anexo VII – Portaria 344/98) E PREENCHIMENTO DO TERMO DE RESPONSABILIDADE PELO PRESCRITOR EM DUAS VIAS (Anexo VIII – Portaria 344/98)”
PROIBIDA A VENDA NO COMÉRCIO.

PARA SUA SEGURANÇA, MANTENHA A EMBALAGEM ATÉ O USO TOTAL DO MEDICAMENTO.

Número do lote, prazo de validade: **vide lateral do cartucho**

Fundação Ezequiel Dias – FUNED

MS 1.1209.0031

Farm. Resp.: Juliana Souki Diniz

CRF-MG nº 11.713

SERVIÇO DE ATENDIMENTO AO CLIENTE  **0800 2831980**

 **FUNED**
Fundação
Ezequiel Dias

Fundação Ezequiel
Dias - FUNED
CNPJ

17.503.475/0001-01
Indústria Brasileira
Rua Conde Pereira
Carneiro nº 80
Gameleira
Belo Horizonte
Minas Gerais
CEP 30510 – 010