ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Medicamento já não autorizado

1. NOME DO MEDICAMENTO

DepoCyte 50 mg suspensão injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um ml de suspensão contém 10 mg de citarabina.

Cada frasco para injetáveis de 5 mL contém 50 mg de citarabina.

Lista completa dos excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão injetável.

Suspensão de cor branca a esbranquiçada.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento intratecal de meningite linfomatosa. Na maioria dos doentes este tratamento constituirá parte do tratamento paliativo dos sintomas da doença.

4.2 Posologia e modo de administração

DepoCyte deve ser administrado apenas sob a supervisão de um clínico com experiência na utilização de agentes quimioterapêuticos oncológicos.

Posologia

População pediátrica

A segurança e eficácia em crianças com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos na secção 5.1 mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica. Não se recomenda a utilização de DepoCyte em crianças e adolescentes até estarem disponíveis dados adicionais sobre este assunto.

Adultos e idosos

Para o tratamento de meningite linfomatosa, a dose para adultos é de 50 mg (um frasco para injetáveis) administrado pela via intratecal (punção lombar ou intraventricular através de reservatório Ommaya). Recomenda-se o seguinte regime terapêutico de indução, consolidação e manutenção:

Terapêutica de indução: 50 mg administrados cada 14 dias em 2 doses (semanas 1 e 3).

Terapêutica de consolidação: 50 mg, administrados cada 14 dias em 3 doses (semanas 5, 7 e 9), seguidos de uma dose adicional de 50 mg na semana 13.

Terapêutica de manutenção: 50 mg, administrados cada 28 dias em 4 doses (semanas 17, 21, 25 e 29).

Modo de administração

O DepoCyte deve ser administrado por intermédio de uma injeção lenta ao longo de um período de 1-5 minutos diretamente no líquido cefalorraquidiano (LCR), através de um reservatório intraventricular ou por injeção direta no saco lombar. Após a administração por punção lombar, recomenda-se que o doente seja instruído a manter-se deitado durante uma hora. Todos os doentes devem ser iniciados em dexametasona, 4 mg duas vezes ao dia, por via oral ou por via intravenosa durante 5 dias, a partir do dia da injeção de DepoCyte.

O DepoCyte não pode ser administrado por qualquer outra via de administração.

O DepoCyte tem de ser administrado tal como é fornecido; não deve ser diluído (ver secção 6.2).

Os doentes devem ser observados pelo médico a fim de serem detetadas reações tóxicas imediatas.

Se houver desenvolvimento de neurotoxicidade, a dose deve ser reduzida para 25 mg. Se esta persistir, deve-se interromper o tratamento com DepoCyte.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Doentes com infecção ativa das meninges.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Os doentes medicados com DepoCyte deverão ser tratados concomitantemente com corticosteroides (ex. dexametasona) para minimizar os sintomas de aracnoidite (ver secção 4.8), a qual é uma reação adversa muito frequente.

A aracnoidite é uma síndrome que se manifesta principalmente através de náuseas, vômitos, cefaleias e febre. Quando não tratada, a aracnoidite química pode ser fatal.

Os doentes devem ser informados acerca das reações adversas esperadas, tais como cefaleias, náuseas, vômitos e febre, bem como acerca dos sinais e sintomas precoces de neurotoxicidade. Deve-se realçar a importância da administração concomitante de dexametasona no início de cada ciclo de tratamento com DepoCyte. Os doentes devem ser instruídos para procurarem o médico se houver desenvolvimento de sinais ou sintomas de neurotoxicidade, ou se a dexametasona por via oral não for bem tolerada.

A citarabina, quando administrada por via intratecal, tem sido associada a náuseas, vômitos e toxicidade grave a nível do sistema nervoso central, que pode conduzir a deficiências permanentes, incluindo cegueira, mielopatia e outras toxicidades neurológicas.

A administração de DepoCyte, em combinação com outros agentes quimioterapêuticos neurotóxicos ou com irradiação craniana/espinal pode aumentar o risco de neurotoxicidade.

A meningite infecciosa pode estar associada à administração intratecal. Foi igualmente referida hidrocefalia, possivelmente precipitada pela aracnoidite.

O bloqueio ou a redução do fluxo do líquido cefalorraquidiano pode conduzir a um aumento das concentrações de citarabina livre no líquido cefalorraquidiano, com aumento do risco de neurotoxicidade. Portanto, tal como com qualquer terapia citotóxica intratecal, deve ser considerada a necessidade de avaliação do fluxo do LCR antes do início do tratamento.

Embora não seja esperada uma exposição sistémica significativa à citarabina livre, após o tratamento intratecal, não se podem excluir alguns efeitos sobre a função da medula óssea. A toxicidade sistémica devida à administração intravenosa de citarabina consiste principalmente na supressão da medula óssea com leucopenia, trombocitopenia e anemia. Assim, aconselha-se a monitorização do sistema hematopoiético.

Raramente foram notificadas reações anafiláticas após a administração intravenosa de citarabina livre.

A interpretação de amostras de líquido cefalorraquidiano deve ser cuidadosa, após a administração, dado que as partículas de DepoCyté são semelhantes aos leucócitos em tamanho e aparência.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram estabelecidas interações definidas entre o DepoCyté administrado por via intratecal, e outros medicamentos.

A administração concomitante de DepoCyté e outros agentes antineoplásicos por via intratecal não foi estudada.

A coadministração intratecal de citarabina com outros agentes citotóxicos pode aumentar o risco de neurotoxicidade.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção em homens e mulheres

Apesar do risco aparentemente baixo, as mulheres com potencial para engravidar não deverão receber tratamento até que a gravidez seja excluída e deverão ser aconselhadas a utilizar um método contraceptivo fiável.

Dado que a citarabina apresenta um potencial mutagénico o qual pode induzir danos cromossómicos em espermatozoides humanos, os homens sujeitos a tratamento com DepoCyté e as suas parceiras devem ser aconselhados a utilizar um método contraceptivo fiável.

Gravidez

Não foram realizados estudos de teratogenicidade com DepoCyté em animais, não existindo estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas.

A citarabina, o componente ativo do DepoCyté, pode causar danos fetais, quando administrada sistemicamente durante a gravidez, principalmente durante o primeiro trimestre. Contudo, as preocupações relativas ao facto de ser prejudicial para o feto após administração intratecal de DepoCyté são baixas, uma vez que a exposição sistémica à citarabina é negligenciável. Apesar do risco aparentemente baixo, as mulheres com potencial para engravidar não deverão receber tratamento até que a gravidez seja excluída e deverão ser aconselhadas a utilizar um método contraceptivo fiável.

Amamentação

Não se sabe se a citarabina é excretada no leite humano após administração intratecal. A exposição sistémica à citarabina livre após tratamento intratecal com DepoCyté foi negligenciável. Devido à possível excreção no leite humano e dado o potencial risco de reações adversas graves em crianças a serem amamentadas, o uso de DepoCyté não é recomendado em mulheres a amamentar.

Fertilidade

Não foram realizados estudos para avaliar a toxicidade reprodutiva de DepoCyte. Como a exposição sistémica à citarabina livre, após o tratamento intratecal com DepoCyte, é negligenciável, é provável que o risco de diminuição da fertilidade seja reduzido (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não existem registos que relacionem explicitamente os efeitos do tratamento com DepoCyte sobre a capacidade de condução ou utilização de máquinas. Contudo, com base nas reações adversas registadas, os doentes devem ser aconselhados a não conduzir ou utilizar máquinas durante o tratamento.

4.8 Efeitos indesejáveis

Em estudos de Fase 1-4, as reações adversas associadas ao DepoCyte mais frequentemente descritas foram cefaleias (23%), aracnoidite (16%), pirexia (14%), fraqueza (13%), náuseas (13%), vômitos (12%), confusão (11%), diarreia (11%), trombocitopenia (10%) e fadiga (6%).

Para estudos de Fase 1-4 realizados em doentes com meningite linfomatosa medicados com DepoCyte ou citarabina, as reações adversas são apresentadas por classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA e por frequência [muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raros e ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), muito raros ($< 1/10\ 000$)] na Tabela 1, mais abaixo. Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Doenças do sangue e do sistema linfático	
DepoCyte	<i>Muito frequentes</i> : trombocitopenia
Citarabina	<i>Muito frequentes</i> : trombocitopenia
Doenças do sistema nervoso	
DepoCyte	<i>Muito frequentes</i> : aracnoidite, confusão, cefaleias
Citarabina	<i>Muito frequentes</i> : aracnoidite, cefaleia <i>Frequente</i> : confusão
Doenças gastrointestinais	
DepoCyte	<i>Muito frequente</i> : diarreia, vômitos, náuseas
Citarabina	<i>Muito frequente</i> : diarreia, vômitos, náuseas
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
DepoCyte	<i>Muito frequente</i> : fraqueza, pirexia <i>Frequente</i> : fadiga
Citarabina	<i>Muito frequente</i> : fraqueza, pirexia, fadiga

*A duração dos ciclos de Indução e Manutenção foi de 2 e 4 semanas, respetivamente, durante os quais o doente recebeu 1 dose de DepoCyte ou 4 doses de citarabina. No caso dos doentes medicados com citarabina que não completaram todas as 4 doses num ciclo foram contados como um ciclo completo.

Doenças do sistema nervoso

O DepoCyte tem o potencial para produzir toxicidade neurológica grave.

A administração intratecal de citarabina pode causar mielopatia (3%) e outras toxicidades neurológicas, que conduzem, por vezes, a défice neurológico permanente. Após a administração intratecal de DepoCyte, foram notificadas toxicidade grave do sistema nervoso central, incluindo convulsões persistentes (7%), sonolência extrema (3%), hemiplegia (1%), perturbações visuais, incluindo cegueira (1%), surdez (3%) e paralisia de nervo craniano (3%). Foram igualmente observados sintomas e sinais de neuropatia periférica, como dor (1%), dormência (3%), parestesia (3%), hipoestesia (2%), fraqueza (13%) e diminuição do controlo intestinal (3%) e vesical (incontinência) (1%), e em alguns casos esta combinação de sinais e sintomas foi descrita como síndrome da cauda equina (3%).

Na Tabela 2 são apresentadas as reações adversas que podem ser o reflexo de neurotoxicidade por classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA e por frequência: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$) e pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 2. Reações adversas que podem refletir neurotoxicidades em doentes nas Fases II, III e IV medicados com DepoCyte 50 mg (n = 99 ciclos) ou citarabina (n = 84 ciclos).	
Perturbações do foro psiquiátrico	
DepoCyte	<i>Frequentes</i> : sonolência
Citarabina	<i>Frequentes</i> : sonolência
Doenças do sistema nervoso	
DepoCyte	<i>Frequentes</i> : síndrome da cauda equina, convulsões, paralisia de nervo craniano, hipoestesia, mielopatia, parestesia, hemiplegia, dormência
Citarabina	<i>Frequentes</i> : síndrome da cauda equina, convulsões, paralisia de nervo craniano, hipoestesia, mielopatia, parestesia, hemiplegia, dormência
Afeções oculares	
DepoCyte	<i>Frequentes</i> : perturbações visuais, cegueira
Citarabina	<i>Frequentes</i> : perturbações visuais, cegueira
Afeções do ouvido e do labirinto	
DepoCyte	<i>Frequentes</i> : surdez
Citarabina	<i>Frequentes</i> : surdez
Doenças gastrointestinais	
DepoCyte	<i>Frequentes</i> : diminuição do controlo intestinal
Citarabina	<i>Frequentes</i> : diminuição do controlo intestinal
Doenças renais e urinárias	
DepoCyte	<i>Frequentes</i> : incontinência urinária
Citarabina	<i>Frequentes</i> : incontinência urinária
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
DepoCyte	<i>Muito frequentes</i> : fraqueza <i>Frequentes</i> : dor
Citarabina	<i>Muito frequentes</i> : fraqueza <i>Frequentes</i> : dor

Todos os doentes medicados com DepoCyte devem ser tratados em simultâneo com dexametasona para atenuar os sintomas de aracnoidite. Os efeitos tóxicos podem estar relacionados com uma dose única ou com doses cumulativas. Como os efeitos tóxicos podem ocorrer em qualquer altura durante o tratamento (apesar de a sua ocorrência ser mais provável no prazo de 5 dias após a administração), os doentes medicados com DepoCyte devem ser continuamente monitorizados para verificação do desenvolvimento de neurotoxicidade. Se os doentes desenvolverem neurotoxicidade, as doses

subsequentes de DepoCyte devem ser reduzidas e o tratamento deve ser interrompido caso a toxicidade persista.

Aracnoidite, uma reação adversa muito frequente associada ao DepoCyte, é uma síndrome que se manifesta por várias reações adversas. A incidência destas reações adversas, um possível reflexo de irritação meníngea, são cefaleias (24%), náuseas (18%), vômitos (17%), pirexia (12%), rigidez cervical (3%), dor cervical (4%), dorsalgia (7%), meningismo (<1%), convulsões (6%), hidrocefalia (2%) e pleocitose do LCR, com ou sem alteração do estado de consciência (1%). Na Tabela 3, mais abaixo, é apresentada uma lista destas reações para doentes tratados com DepoCyte, bem como para doentes tratados com metotrexato e citarabina.

As reações adversas são apresentadas por classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA e por frequência: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000, < 1/100$). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 3: Reações adversas refletindo uma possível irritação meníngea em doentes nas Fases II, III e IV	
Doenças do sistema nervoso	
DepoCyte (n = 929 ciclos)	Muito frequentes: cefaleias Frequentes: convulsões, hidrocefalia adquirida, pleocitose do LCR Raros: meningismo
Metotrexato (n = 258 ciclos)	Muito frequentes: cefaleias Frequentes: convulsões, hidrocefalia adquirida, meningismo
Citarabina (n = 99 ciclos)	Muito frequentes: cefaleias Frequentes: convulsões, meningismo
Doenças gastrointestinais	
DepoCyte (n = 929 ciclos)	Muito frequentes: vômitos, náuseas
Metotrexato (n = 258 ciclos)	Muito frequentes: vômitos, náuseas
Citarabina (n = 99 ciclos)	Muito frequentes: vômitos, náuseas
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
DepoCyte (n = 929 ciclos)	Frequentes: dorsalgia, dor cervical, rigidez cervical
Metotrexato (n = 258 ciclos)	Frequentes: dorsalgia, dor cervical Pouco frequentes: rigidez cervical
Citarabina (n = 99 ciclos)	Frequentes: dorsalgia, dor cervical, rigidez cervical
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
DepoCyte (n = 929 ciclos)	Muito frequentes: pirexia
Metotrexato (n = 258 ciclos)	Frequentes: pirexia
Citarabina (n = 99 ciclos)	Muito frequentes: pirexia

*A duração do ciclo foi de 2 semanas durante a qual o doente recebeu 1 dose de DepoCyte ou 4 doses de citarabina ou metotrexato. Os doentes medicados com citarabina e metotrexato que não completaram todas as 4 doses foram contados como uma fração de um ciclo.

Exames complementares de diagnóstico

Foram observados aumentos transitórios na proteína do LCR e glóbulos brancos em doentes após administração de DepoCyte, efeitos que também foram observados após tratamento intratecal com metotrexato ou citarabina. Estas reações foram descritas principalmente a partir da experiência pós-comercialização com DepoCyte como notificações de casos espontâneos. Como estas reações são

descritas a partir de uma população de tamanho incerto, não é possível estimar com fiabilidade a sua frequência.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Não foram descritos casos de sobredosagem com DepoCyte. A sobredosagem pode estar associada a aracnoidite grave, incluindo encefalopatia.

Num estudo inicial não controlado sem profilaxia com dexametasona, foram administradas doses únicas até 125 mg. Um doente a receber a dose de 125 mg morreu de encefalopatia 36 horas após ter recebido DepoCyte por via intraventricular. No entanto, este doente também estava a receber concomitantemente irradiações em todo o cérebro e tinha recebido anteriormente metotrexato intraventricular.

Não existe antídoto para o DepoCyte intratecal, ou para a citarabina não-encapsulada libertada do DepoCyte. A “lavagem” do líquido cefalorraquidiano, feita com solução de cloreto de sódio isotónica foi efetuada num caso de sobredosagem com citarabina livre intratecal e esse procedimento pode ser considerado na situação de sobredosagem com DepoCyte. O controlo da sobredosagem deverá ser orientado para a manutenção das funções vitais.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antimetabolitos, análogos da pirimidina, Código ATC L01BC01

Mecanismo de ação

DepoCyte é uma formulação de citarabina de libertação prolongada, para administração direta no líquido cefalorraquidiano.

A citarabina é um agente antineoplásico específico de fase do ciclo celular, que atua nas células apenas na fase S da divisão celular. Intracelularmente a citarabina é convertida em citarabina-5'-trifosfato (ara-CTP), que é o metabolito ativo. O mecanismo de ação não está completamente esclarecido, mas parece que a ara-CTP atua principalmente através da inibição da síntese de ADN polimerase. A sua incorporação no ADN e ARN também pode contribuir para a citotoxicidade da citarabina. A citarabina é citotóxica para uma grande variedade de culturas celulares proliferativas de mamíferos.

Para os antimetabolitos específicos de fase do ciclo celular, a duração da exposição das células neoplásicas a concentrações citotóxicas é um determinante importante da eficácia.

Efeitos farmacodinâmicos

Os estudos *in vitro*, examinando mais de 60 linhas celulares, demonstraram que a concentração média de citarabina, resultando numa inibição de crescimento de 50% (IC₅₀) era aproximadamente de 10 µM (2,4 µg/ml) para dois dias de exposição e 0,1 µM (0,024 µg/ml) para 6 dias de exposição. Os estudos demonstraram também a suscetibilidade de muitas linhas celulares de tumores sólidos à citarabina, particularmente após períodos prolongados de exposição à citarabina.

Eficácia e segurança clínicas

Num estudo clínico aberto, multicêntrico, controlado pela substância ativa, 35 doentes com meningite linfomatosa (com citologia do líquido cefalorraquidiano positiva para células malignas) foram aleatoriamente atribuídos a terapia intratecal com DepoCyte (n=18) ou citarabina não-encapsulada (n=17). Durante a fase do tratamento de Indução de 1 mês, o DepoCyte foi administrado pela via intratecal numa dose de 50 mg cada 2 semanas, e a citarabina não-encapsulada administrada numa dose de 50 mg duas vezes por semana. Os doentes que não responderam foram descontinuados do protocolo de tratamento após 4 semanas. Os doentes que obtiveram uma resposta (definida como uma eliminação das células malignas do líquido cefalorraquidiano na ausência de progressão de sintomas neurológicos) continuaram para receber as terapêuticas de Consolidação e Manutenção até 29 semanas.

Foram observadas respostas em 13/18 (72%, intervalo de confiança a 95%: 47, 90) nos pacientes a receber DepoCyte *versus* 3/17 (18% doentes, intervalo de confiança a 95%: 4, 43) no braço da citarabina não-encapsulada. Foi observada uma associação estatisticamente significativa entre o tratamento e a resposta (valor-p do teste exato de Fisher = 0,002). A maioria dos doentes a receber DepoCyte passou a fase de Indução e continuou a receber a terapêutica. Os doentes a tomar DepoCyte receberam uma mediana de 5 ciclos (doses) por paciente (intervalo de 1 a 10 doses) com um tempo mediano de terapêutica de 90 dias (intervalo de 1 a 207 dias).

Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas nos objetivos secundários tais como a duração da resposta, sobrevivência sem progressão, sinais e sintomas neurológicos, nível de performance Karnofsky, qualidade de vida e sobrevivência global. A mediana da sobrevivência sem progressão (definida como o tempo até à progressão neurológica ou morte) para todos os doentes tratados foi de 77 contra 48 dias para o DepoCyte em comparação com a citarabina não-encapsulada, respetivamente. A proporção de pacientes vivos aos 12 meses foi de 24% para o DepoCyte contra 19% para a citarabina não-encapsulada.

População pediátrica

Num estudo aberto, de aumento da dose, não comparativo em 18 doentes pediátricos (4 a 19 anos) com meningite leucémica ou meningite neoplásica causada por tumor cerebral primário, verificou-se que uma dose intratecal de 35 mg constituía a dose máxima tolerada.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A análise dos dados farmacocinéticos disponíveis mostra que após a administração intratecal de DepoCyte a doentes, tanto por via do saco lombar como pelo reservatório intraventricular, os picos de citarabina livre foram observados no prazo de 5 horas, quer no ventrículo quer no espaço lombar. Os picos foram seguidos de um perfil bifásico de eliminação que consistia num acentuado declínio inicial e um declínio subsequente lento, com uma semivida de fase terminal de 100 a 263 horas, num intervalo de doses de 12,5 mg até 75 mg. Em contraste, a administração intratecal de 30 mg de citarabina livre mostrou um perfil de concentração bifásico no líquido cefalorraquidiano, com uma semivida de fase terminal de cerca de 3,4 horas.

Os parâmetros farmacocinéticos do DepoCyte (75 mg) em doentes com meningite neoplásica, aos quais o medicamento foi administrado ou pela via intraventricular ou por intermédio de punção lombar, sugerem que a exposição à substância ativa nos espaços ventriculares ou lombares é semelhante, independentemente da via de administração. Além disso, em comparação com a citarabina livre, a formulação aumenta a semivida biológica por um fator de 27 a 71, dependendo da via de administração e do compartimento onde foi colhida a amostra. As concentrações de citarabina encapsulada e a contagem das partículas lipídicas nas quais a citarabina se encontra encapsulada seguem um modelo de distribuição semelhante. As Áreas Sob a Curva (AUC) da citarabina livre e encapsulada após injeção ventricular de DepoCyte parecem aumentar linearmente com o aumento da

dose, indicando que a libertação da citarabina do DepoCyte e a farmacocinética da citarabina são lineares no líquido cefalorraquidiano de seres humanos.

Distribuição

A taxa de transferência da citarabina do líquido cefalorraquidiano para o plasma é lenta e a conversão a arabinosido de uracil (ara-U), o metabolito inativo, é rápida. A exposição sistémica à citarabina foi considerada negligenciável, após administração intratecal de 50 mg e 75 mg de DepoCyte.

Biotransformação

A principal via de eliminação da citarabina é a metabolização para o composto inativo ara-U (1-β-D-arabinofuranosiluracil ou arabinosido de uracil), seguida de excreção urinária do ara-U. Contrariamente à administração sistémica de citarabina que é rapidamente metabolizada a ara-U, a conversão em ara-U no líquido cefalorraquidiano não é significativa após administração intratecal, devido à atividade da citidina desaminase ser significativamente mais baixa nos tecidos do SNC e no líquido cefalorraquidiano. A taxa de depuração da citarabina no líquido cefalorraquidiano é semelhante à taxa de fluxo total do líquido cefalorraquidiano de 0,24 ml/minuto.

Eliminação

A distribuição e depuração da citarabina e do componente fosfolipídico predominante das partículas lipídicas (DOFC) após administração intratecal de DepoCyte foram estudadas em roedores. A citarabina e o DOFC radiomarcados distribuíram-se rapidamente ao longo do eixo neural. Mais de 90% da citarabina tinha sido excretada ao 4º dia, sendo mais 2,7% excretados aos 21 dias. Os resultados sugerem que os componentes lipídicos são sujeitos a hidrólise e são largamente incorporados nos tecidos após a decomposição no espaço intratecal.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Uma revisão dos dados toxicológicos disponíveis dos constituintes lipídicos (DOFC e DPPG) ou fosfolípidos semelhantes aos encontrados no DepoCyte indicam que tais lípidos são bem tolerados em diversas espécies animais, mesmo quando administrados durante longos períodos em doses da ordem dos g/kg.

Os resultados dos estudos de toxicidade aguda e subaguda, realizados em macacos, sugerem que o DepoCyte intratecal foi tolerado até uma dose de 10 mg (comparável a uma dose de 100 mg no ser humano). Foi observada uma leve a moderada inflamação das meninges na espinal-medula e cérebro e/ou ativação de astrócitos, em animais a receber DepoCyte intratecal. Estas alterações foram consideradas como sendo consistentes com os efeitos tóxicos de outros agentes intratecais tais como a citarabina não-encapsulada. Foram também verificadas alterações similares (genericamente descritas como mínimas a ligeiras) em alguns animais a receber apenas DepoFoam (vesículas de DepoCyte sem citarabina) mas não nos animais de controlo a receber solução de cloreto de sódio. Estudos em ratinhos, ratos e cães demonstraram que a citarabina livre é altamente tóxica para o sistema hematopoiético.

Não se realizaram estudos de carcinogenicidade, mutagenicidade ou sobre alterações da fertilidade com o DepoCyte. A substância ativa, a citarabina, foi mutagénica em testes *in vitro* e foi clastogénica *in vitro* (aberrações cromossómicas e troca de cromátides irmãs em leucócitos humanos) e *in vivo* (aberrações cromossómicas e ensaio de troca de cromátides irmãs em medula óssea de roedores, ensaio de micronúcleo de ratinho). A citarabina provocou a transformação de células embrionárias de *hamster* e células H43 de ratos *in vitro*. A citarabina foi clastogénica para células meióticas; ocorreu um aumento de anomalias na cabeça dos espermatozoides e aberrações cromossómicas em ratos com citarabina intraperitoneal dependente da dose. Não estão disponíveis na literatura estudos de avaliação do impacto da citarabina na fertilidade. Como a exposição sistémica à citarabina livre após tratamento intratecal com DepoCyte não foi significativa, o risco de alterações na fertilidade é, provavelmente, baixo.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Colesterol
Trioleína
Dioleilfosfatidilcolina (DOPC)
Dipalmitoilfosfatidilglicerol (DPPG)
Cloreto de sódio
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Não foram realizadas avaliações farmacocinéticas formais das interações farmacológicas entre DepoCyte e outros agentes. DepoCyte não deve ser diluído ou misturado com qualquer outro medicamento, uma vez que quaisquer alterações de concentração ou de pH, podem afetar a estabilidade das micropartículas.

6.3 Prazo de validade

18 meses.

Após a primeira abertura: do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente. Caso não o seja, os tempos e as condições de conservação antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e não devem ser normalmente superiores a 4 horas a uma temperatura entre 18 e 22 °C.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C).
Não congelar.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis em vidro tipo I fechado com rolha de borracha de butilo com face de fluororesina e selado com um sistema de fecho de alumínio tipo *flip-off* contendo 50 mg de citarabina em 5 ml de suspensão.

DepoCyte é fornecido em caixas de cartão individuais, cada uma contendo um frasco para injetáveis de dose única.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Preparação do DepoCyte

Devido à sua natureza tóxica, devem ser exercidas precauções especiais no manuseamento de DepoCyte. Ver abaixo 'Precauções para o manuseamento e eliminação de DepoCyte'.

Deve-se deixar os frascos de DepoCyte aquecer até à temperatura ambiente (18 °C – 22 °C) durante pelo menos 30 minutos, devendo ser suavemente invertidos para ressuspender as partículas, antes de retirar a suspensão do frasco. A agitação vigorosa deve ser evitada. Não é necessária qualquer reconstituição ou diluição adicional.

Administração do DepoCyte

O DepoCyte só pode ser administrado pela via intratecal.

DepoCyte deve ser retirado do frasco imediatamente antes da administração. Dado que o DepoCyte se apresenta em frasco de dose única e não contém qualquer conservante, o medicamento deve ser utilizado nas 4 horas após ter sido retirado do frasco. O medicamento não usado não pode ser utilizado posteriormente. DepoCyte não pode ser misturado com qualquer outro medicamento (ver secção 6.2). A suspensão não pode ser diluída.

Não se podem utilizar filtros no sistema quando se administra DepoCyte. O DepoCyte é administrado diretamente no líquido cefalorraquidiano através de um reservatório intraventricular ou por injeção direta no saco lombar. O DepoCyte deve ser injetado lentamente durante 1-5 minutos. Após administração por punção lombar, o doente deve ser instruído para permanecer deitado durante uma hora. Os doentes devem ser observados pelo médico, para se detetarem reações tóxicas imediatas.

Todos os doentes devem iniciar dexametasona, 4 mg duas vezes ao dia, por via oral ou intravenosa, durante 5 dias, com início no dia da injeção de DepoCyte.

Precauções para o manuseamento e eliminação de DepoCyte

As seguintes recomendações de proteção são fornecidas devido à natureza tóxica desta substância:

- o pessoal deve ser treinado em boas técnicas de manuseamento de agentes anticancerígenos;
- os funcionários homens ou mulheres a tentar conceber e as mulheres grávidas não deverão trabalhar com esta substância;
- o pessoal tem que utilizar vestuário protetor: óculos de proteção, bata, luvas descartáveis e máscaras;
- deverá ser definida uma área para a preparação (preferencialmente num sistema de fluxo laminar). A superfície de trabalho deverá ser protegida com papel descartável absorvente, com revestimento plástico posterior;
- todos os materiais utilizados durante a administração ou limpeza, deverão ser colocados em sacos para desperdícios de alto risco, destinados a incineração a altas temperaturas.
- na eventualidade de um contacto accidental com a pele, as áreas expostas devem ser lavadas imediatamente com água e sabão.
- na eventualidade de um contacto accidental com membranas mucosas, as áreas expostas devem ser tratadas imediatamente, lavando abundantemente com água; deve ser procurado o apoio médico.

Qualquer medicamento não usado ou material residual deve ser eliminado de acordo com os requisitos locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pacira Limited
Wessex House
Marlow Road
Bourne End
Buckinghamshire
SL8 5SP
Reino Unido

8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/01/187/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 11 de Julho de 2001

Data da última renovação: 11 de Julho de 2011

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

Medicamento já não autorizado

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

Medicamento já não autorizado

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Almac Pharma Services Limited
20 Seagoe Industrial Estate
Craigavon, Co Armagh
BT63 5QD
Reino Unido

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Relatórios Periódicos de Segurança**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar relatórios periódicos de segurança para este medicamento de acordo com os requisitos estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE. Esta lista encontra-se publicada no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

Não aplicável.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

A. ROTULAGEM

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

DepoCyte 50 mg suspensão injetável
Citarabina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém 50 mg de citarabina (10 mg/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém também: colesterol, trioleína, dioleilfosfatidilcolina, dipalmitoilfosfatidilglicerol, cloreto de sódio, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Suspensão injetável.
Um frasco para injetáveis de 5 ml.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intratecal.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico (2° C – 8° C).

Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pacira Limited
Wessex House
Marlow Road
Bourne End
Buckinghamshire
SL8 5SP
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/01/187/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

<Código de barras 2D com identificador único incluído.>

<Não aplicável.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

< PC: {número} [código do produto]

SN: {número} [número de série]

NN: {número} [número de reembolso nacional ou número de registo que identifica o medicamento a nível nacional]>

<Não aplicável.>

Medicamento já não autorizado

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJECTÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

DepoCyte 50 mg suspensão injetável
Citarabina

Via intratecal.

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

5 ml.

6. OUTRAS

Medicamento já não autorizado

B. FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

Folheto informativo: Informação para o utilizador

DepoCyte 50 mg suspensão injetável Citarabina

Leia atentamente este folheto antes de receber este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é DepoCyte e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado DepoCyte
3. Como é administrado DepoCyte
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar DepoCyte
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é DepoCyte e para que é utilizado

DepoCyte é utilizado para tratar a meningite linfomatosa.

A meningite linfomatosa é uma condição na qual células tumorais invadiram o fluido ou as membranas circundantes do cérebro e da medula espinal.

O DepoCyte é utilizado em adultos para matar células tumorais do tecido linfoide.

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado DepoCyte

DepoCyte não deve ser administrado

- se tem alergia à citarabina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se apresenta uma infeção das meninges.

Advertências e precauções

Foram descritos vários efeitos secundários neurológicos com a utilização de DepoCyte. Os sintomas incluíram efeitos no sistema nervoso (por exemplo, convulsões, dor, dormência ou formigueiro, cegueira ou perturbações visuais). O seu médico verificará regularmente a existência destes sintomas.

Certifique-se de que toma conforme recomendado os comprimidos de dexametasona que lhe tenham sido receitados, pois este fármaco reduz o risco de efeitos indesejados causados por DepoCyte.

Se os efeitos secundários se agravarem ou se notar alguns efeitos secundários novos, informe o seu médico.

Outros medicamentos e DepoCyte

Informe o seu médico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Gravidez, aleitamento e fertilidade

O DepoCyte não deve ser administrado a mulheres grávidas pois pode causar danos ao feto. As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar um método contraceptivo fiável por forma a evitar a gravidez, enquanto estiverem a ser tratadas com o DepoCyte.

Doentes do sexo masculino a receber DepoCyte devem utilizar um método contraceptivo fiável.

As mulheres não devem amamentar durante o tratamento, pois o DepoCyte pode passar para o leite materno.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não conduza durante o tratamento.

Não utilize quaisquer ferramentas ou máquinas durante o tratamento.

3. Como é administrado DepoCyte

Um médico ou especialista qualificado e experiente no tratamento de cancro irá injetar o DepoCyte no fluido espinal ou no saco lombar. O DepoCyte não pode ser administrado por qualquer outra via. As injeções devem ser administradas lentamente ao longo de 1-5 minutos e pode ser-lhe pedido que permaneça deitado durante uma hora após a administração.

Receberá também dexametasona, geralmente sob a forma de comprimidos mas possivelmente por injeção intravenosa durante 5 dias após ter recebido cada dose de DepoCyte para ajudar a reduzir quaisquer efeitos secundários que possam ocorrer.

Antes de DepoCyte ser utilizado, o frasco para injetáveis deve ser aquecido à temperatura ambiente (18 °C – 22 °C) durante, pelo menos, 30 minutos. Imediatamente antes de retirar DepoCyte, o frasco para injetáveis deve ser invertido suavemente para misturar as partículas homogeneamente. Não deve ser agitado vigorosamente.

Devem ser tomadas precauções adequadas para manuseamento e administração de um fármaco citotóxico (técnica de manuseamento correta, utilização de uma área designada adequada, roupa protetora, procedimentos para lidar com o risco de contaminação). As funcionárias grávidas ou os funcionários (homem e mulher) que estejam a tentar engravidar não devem trabalhar com DepoCyte. Em caso de contacto acidental com as membranas mucosas, tratar imediatamente lavando abundantemente com água; deve procurar-se cuidados médicos.

O DepoCyte deve ser retirado do frasco para injetáveis imediatamente antes da administração; o medicamento deve ser usado no prazo de 4 horas depois de ser retirado do frasco para injetáveis. O medicamento não usado tem de ser eliminado e não pode ser utilizado posteriormente. O DepoCyte não pode ser misturado com outros medicamentos. Não se deve utilizar filtros em linha quando se administra DepoCyte.

O DepoCyte deve ser utilizado sem qualquer diluição adicional. A dose em adultos é de 50 mg (1 frasco para injetáveis de DepoCyte).

No tratamento de meningite linfomatosa, o DepoCyte é administrado de acordo com a seguinte esquema:

Tratamento inicial: um frasco para injetáveis de DepoCyte (50 mg) administrado cada 14 dias em 2 doses (semanas 1 e 3).

Tratamento de acompanhamento: um frasco para injetáveis de DepoCyte (50 mg) administrado cada 14 dias em 3 doses (semanas 5, 7 e 9) seguido de uma dose adicional na semana 13.

Tratamento de manutenção: um frasco para injetáveis de DepoCyte (50 mg) administrado cada 28 dias em 4 doses (semanas 17, 21, 25 e 29).

Se lhe administrarem mais DepoCyte do que o devido

A dose recomendada será administrada pelo médico ou especialista na medida do necessário. Não existe antídoto para o DepoCyte. A gestão da sobredosagem deve ser dirigida no sentido de manter as funções vitais.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas. Os efeitos secundários podem ocorrer após cada injeção, geralmente nos primeiros cinco dias.

O seu médico falará consigo sobre estes efeitos e explicar-lhe-á os potenciais riscos e benefícios do tratamento.

A frequência de efeitos secundários possíveis apresentados abaixo é definida utilizando a seguinte convenção: muito frequentes (afetam mais do que 1 utilizador em cada 10), frequentes (afetam 1 a 10 utilizadores em cada 100), pouco frequentes (afetam 1 a 10 utilizadores em cada 1000), raros afetam 1 a 10 utilizadores em cada 10.000), muito raros (afetam menos de 1 utilizador em cada 10.000), desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

A gravidade dos acontecimentos adversos de DepoCyte pode aumentar quando DepoCyte é administrado em associação com outros agentes quimioterápicos.

Informe a equipa médica, que o observará durante este tempo, se sofrer de:

Muito frequentes (referidos por mais de 1 em 10 doentes)

- Náuseas e/ou vômitos
- Fraqueza
- Confusão
- Febre
- Dores de Cabeça
- Tonturas
- Tremores

Frequentes (referidos por menos de 1 em 10 mas mais de 1 em 100 doentes)

- Dor de costas
- Convulsões
- Dores no pescoço
- Rigidez ou dureza do pescoço
- Infecção das meninges
- Fadiga
- Dor, dormência ou formigueiro (sensação de picadas de alfinete)
- Cegueira e outras perturbações visuais
- Perda de audição
- Sonolência persistente ou extrema
- Paralisia parcial

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe a equipa médica que o supervisiona.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar DepoCyte

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no frasco para injetáveis, após VAL/EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2° C – 8° C).

Não congelar.

O DepoCyte deve ser utilizado logo que possível após a primeira vez em que é aberto e normalmente no prazo de 4 horas (conservado a uma temperatura de 18-22 °C).

O DepoCyte é uma suspensão estéril de cor branca a esbranquiçada. Não utilize este medicamento se notar descoloração grave, alteração do aspeto ou um recipiente com defeito.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização. O DepoCyte contém citarabina e deve ser eliminado de acordo com as exigências locais.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de DepoCyte

- A substância ativa é citarabina. Um ml de suspensão contém 10 mg de citarabina. Cada frasco para injetáveis de 5 ml contém 50 mg de citarabina.
- Os outros componentes são colesterol, trioleína, dioleoilfosfatidilcolina, dipalmitoilfosfatidilglicerol, cloreto de sódio e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de DepoCyte e conteúdo da embalagem

O DepoCyte é uma suspensão injetável de cor branca a esbranquiçada fornecida num frasco para injetáveis de vidro.

Cada frasco contém 5 ml de suspensão destinados a uma única injeção.

Cada embalagem contém um único frasco para injetáveis.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Pacira Limited, Wessex House, Marlow Road, Bourne End, Buckinghamshire, SL8 5SP, Reino Unido.

Fabricante

Almac Pharma Services Limited, 20 Seagoe Industrial Estate, Craigavon, Co Armagh, BT63 5QD, Reino Unido.

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

Mundipharma Comm VA.
Tél/Tel: +32 (0) 15 45 11 80
info@mundipharma.be

Lietuva

KBM Pharma OÜ
Tel. +372 733 8080
kbmpharma@kbmpharma.eu

България

ТП Мундифарма Медикъл ООД
Тел. +359 2 962 13 56/54
mundipharma@mundipharma.bg

Luxembourg/Luxemburg

Mundipharma Comm VA.
Tél: +32 (0) 15 45 11 80
info@mundipharma.be

Česká republika

Mundipharma Ges.m.b.H. Austria
Organizační složka ČR
Tel : +420 222 318 221
office@mundipharma.cz

Magyarország

Medis Hungary Kft
Információs vonal: +36 2 380 1028
info@medis.hu

Danmark

Mundipharma A/S
Tlf: +45 45 17 48 00
mundipharma@mundipharma.dk

Malta

Pacira Limited
Wessex House, Marlow Road
Bourne End, Buckinghamshire
SL8 5SP - Renju Unit
Tel: +44 (0) 1628 530554

Deutschland

Mundipharma GmbH
Tel: + 49 (0) 64 31 701-0
mundipharma@mundipharma.de

Nederland

Mundipharma Pharmaceuticals B.V.
Tel: +31 (0) 33 450 8270
info@mundipharma.nl

Eesti

KBM Pharma OÜ
Tel: +372 733 8080
kbmpharma@kbmpharma.eu

Norge

Mundipharma AS
Tlf: +47 67 51 89 00
post@mundipharma.no

Ελλάδα

Pacira Limited
Wessex House, Marlow Road
Bourne End, Buckinghamshire
SL8 5SP
Ηνωμένο Βασίλειο
Τηλ: +44 (0) 1628 530554

Österreich

Mundipharma Gesellschaft.m.b.H.
Tel: + 43 (0) 1 523 25 05
office@mundipharma.at

España

Mundipharma Pharmaceuticals, S.L.
Tel: +34 91 3821870
infomed@mundipharma.es

Polska

Mundipharma Polska Sp.z o.o.
Tel: +48(0) 22 866 87 12
office@mundipharma.pl

France

Mundipharma
Tel: +33 (0) 1 40 65 29 29
infomed@mundipharma.fr

Hrvatska

Medis Adria d.o.o.
Kolarova 7,
10000 Zagreb
Tel.: +385 1 2303 446

Ireland

Mundipharma Pharmaceuticals Limited
Tel: +353 1 2063800
oncologymedinfo@napp.co.uk

Ísland

Mundipharma A/S
Tel: +45 45 17 48 00
mundipharma@mundipharma.dk

Italia

Mundipharma Pharmaceuticals Srl
Tel: + 39.02. 318288216
Italy.InfoMedica@mundipharma.it

Κύπρος

Mundipharma Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22 81 56 56
info@mundipharma.com.cy

Latvija

Institute of Innovative Biomedical Technology
Tel: +371 7 800810
info@ibti.lvoffice

Portugal

Companhia Portuguesa Higiene Pharma –
Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 214 449 600
geral@ferrergrupo.com.pt

România

Mundipharma Gesellschaft m.b.H., Austria
Tel: +40 751 121 222
office@mundipharma.ro

Slovenija

Medis, d.o.o.
Tel: +386 158969 00
info@medis.si

Slovenská republika

Mundipharma Ges.m.b.H. – o.z.
Tel: +421 2 63811611
mundipharma@mundipharma.sk

Suomi/Finland

Mundipharma Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 8520 2065
info@mundipharma.fi

Sverige

Mundipharma AB
Tel: + 46 (0)31 773 75 30
info@mundipharma.se

United Kingdom

Napp Pharmaceuticals Limited
Tel: +44 (0) 1223 424444
oncologymedinfo@napp.co.uk

Este folheto foi revisto pela última vez em MM/AAAA

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.