

**ANEXO I**

**LISTA DAS DENOMINAÇÕES, FORMA(S) FARMACÊUTICA(S), DOSAGEM(NS), VIA(S)  
DE ADMINISTRAÇÃO DO(S) MEDICAMENTO(S), DO(S) REQUERENTE(S) TITULAR(ES)  
DA(S) AUTORIZAÇÃO(ÕES) DE INTRODUÇÃO NO MERCADO NOS ESTADOS-  
MEMBROS**

<b><u>Estado-Membro</u></b> <b><u>UE/EEE</u></b>	<b><u>Titular da Autorização de</u></b> <b><u>Introdução no Mercado</u></b>	<b><u>Nome</u></b>	<b><u>Dosagem</u></b>	<b><u>Forma farmacêutica</u></b>	<b><u>Via de</u></b> <b><u>administração</u></b>
Áustria	Novartis Pharma GmbH Stella-Klein-Löw-Weg 17 A 1020 Wien Austria	Cardioxane 500 mg - Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung	500 mg	pó para solução para perfusão	Via intravenosa
Áustria	CYATHUS EXQUIRERE Pharmaforschungs GmbH Rudolfsplatz 2/8 1010 Wien Austria	Cyrdanax 20 mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	20 mg	pó para solução para perfusão	Via intravenosa
Áustria	CYATHUS EXQUIRERE Pharmaforschungs GmbH Rudolfsplatz 2/8 1010 Wien Austria	Enaxozar 20 mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	20 mg	pó para solução para perfusão	Via intravenosa
República Checa	Novartis s.r.o. GEMINI, budova B Na Pankráci 1724 / 129 CZ-140 00 Praha 4 Czech Republic	Cardioxane	500 mg	pó para solução para perfusão	Via intravenosa
República Checa	CYATHUS EXQUIRERE Pharmaforschungs GmbH Rudolfsplatz 2/8 1010 Wien Austria	Cyrdanax 20 mg/ml prášek pro přípravu infuzního roztoku	20 mg	pó para solução para perfusão	Via intravenosa
Alemanha	Novartis Pharma GmbH Roonstr. 25 D-90429 Nürnberg Germany	CARDIOXANE 500 mg, Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung	500 mg	pó para solução para perfusão	Intravenous (not otherwise specified)

<b><u>Estado-Membro UE/EEE</u></b>	<b><u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u></b>	<b><u>Nome</u></b>	<b><u>Dosagem</u></b>	<b><u>Forma farmacêutica</u></b>	<b><u>Via de administração</u></b>
Alemanha	CYATHUS EXQUIRERE Pharmaforschungs GmbH Rudolfsplatz 2/8 1010 Wien Austria	Cyrdanax 20 mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	20 mg	pó para solução para perfusão	Via intravenosa
Alemanha	CYATHUS EXQUIRERE Pharmaforschungs GmbH Rudolfsplatz 2/8 1010 Wien Austria	Enaxozar 20 mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	20 mg	pó para solução para perfusão	Via intravenosa
Dinamarca	Novartis Healthcare A/S, Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø Denmark	Cardioxane	500 mg	pó para solução para perfusão	Via intravenosa
Grécia	NOVARTIS (HELLAS) A.E.B.E. 12km National Highway No1 Metamorfofi Attikis 14451 Greece	CARDIOXANE	500 mg/vial	pó para solução para perfusão	Via intravenosa
Espanha	NOVARTIS FARMACEUTICA, S.A.Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona Spain	CARDIOXANE 500 mg polvo para solucion para perfusion	500 mg	pó para solução para perfusão	Via intravenosa
Finlândia	Novartis Finland Oy, Metsänneidonkuja 10 02130 Espoo Finland	Cardioxane	500 mg	pó para solução para perfusão	Via intravenosa

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
França	NOVARTIS PHARMA SAS 2-4, rue Lionel Terray 92500 Rueil-Malmaison FRANCE	CARDIOXANE 500 mg, poudre pour solution pour perfusion	500 mg	pó para solução para perfusão	Via intravenosa
França	CYATHUS EXQUIRERE Pharmaforschungs GmbH Rudolfsplatz 2/8 1010 Wien Austria	DEXRAZOXANE CYATHUS 20 mg/ml, poudre pour solution pour perfusion	20 mg	pó para solução para perfusão	Via intravenosa
Hungria	Novartis Hungária Kft. Pharma részlege Bartók Béla út 43-47. (Bartók-Ház, V. em.) 1114 Budapest Hungary	CARDIOXANE	500 mg	pó para solução para perfusão	Via intravenosa
Hungria	CYATHUS EXQUIRERE Pharmaforschungs GmbH Rudolfsplatz 2/8 1010 Wien Austria	Procard 20 mg/ml Por oldatos infúzióhoz	20 mg	pó para solução para perfusão	Via intravenosa

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Irlanda	<b>MAH:</b> Novartis Pharmaceuticals UK, Frimley Business Park, Frimley, Camberley, Surrey Gu16 7SR United Kingdom <b>Mailing address:</b> Novartis Ireland Ltd Beech House, Beech Hill Office Campus Clonskeagh Dublin 4 Ireland	Cardioxane	500 mg	pó para solução para perfusão	Via intravenosa
Itália	Novartis Farma spa Largo Umberto Boccioni, 121040 Origgio- Varese Italy	CARDIOXANE	500 mg	pó para solução para perfusão	Via intravenosa
Lituânia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI-02130 Espoo Finland	Cardioxane	500 mg	pó para solução para perfusão	Via intravenosa
Luxemburgo	NOVARTIS PHARMA GMBH 25 ROONSTRASSE 90429 NUERNBERG Germany	CARDIOXANE	500 mg	PÓ PARA SOLUÇÃO PARA PERFUSÃO	Via intravenosa
Países Baixos	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 6824 DP ARNHEM The Netherlands	Cardioxane 500 mg	500 mg	pó para solução para perfusão	Via intravenosa

<b><u>Estado-Membro</u></b> <b><u>UE/EEE</u></b>	<b><u>Titular da Autorização de</u></b> <b><u>Introdução no Mercado</u></b>	<b><u>Nome</u></b>	<b><u>Dosagem</u></b>	<b><u>Forma farmacêutica</u></b>	<b><u>Via de</u></b> <b><u>administração</u></b>
Noruega	Novartis Norge AS Postboks 237 Okern 0510 Oslo Norway	Cardioxane	500 mg	pó para solução para perfusão	injection
Polónia	Novartis Pharma GmbH Roonstarsse 25 D-90429 Nürnberg Germany	Cardioxane	500 mg	pó para solução para perfusão	Via intravenosa
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8, Quinta da Beloura 2710-444 Sintra Portugal	Cardioxane	500 mg	pó para solução para perfusão	Via intravenosa
Romania	CYATHUS EXQUIRERE Pharmaforschungs GmbH Rudolfsplatz 2/8 1010 Wien Austria	CYRDANAX 20 mg/ml	20 mg/ml	pó para solução para perfusão	Via intravenosa
Eslováquia	Novartis s.r.o. GEMINI, budova B Na Pankráci 1724 / 129 CZ-140 00 Praha 4 Czech Republic	CARDIOXANE	500 mg	pó para solução para perfusão	Via intravenosa

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Reino Unido	Novartis Pharmaceuticals UK Limited Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom	Cardioxane	500 mg	pó para solução para perfusão	Via intravenosa

**ANEXO II**

**CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS PARA A ALTERAÇÃO DO RESUMO  
DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO E DO FOLHETO INFORMATIVO  
APRESENTADOS PELA EMA**



## Conclusões científicas

### Resumo da avaliação científica de medicamentos contendo dexrazoxano (ver Anexo I)

O dexrazoxano foi autorizado na Europa através de procedimentos de reconhecimento mútuo (RM), descentralizados e nacionais para a prevenção da cardiotoxicidade induzida por antraciclina (doxorubicina ou epirrubicina).

Durante a avaliação de um relatório periódico de segurança (RPS), foram abordadas preocupações relativamente a um aumento do risco de segundas neoplasias malignas (SNM), sobretudo leucemia mielogénica aguda (LMA)/síndrome mielodisplásica (SMD) e tumores sólidos em doentes pediátricos observados em estudos publicados na literatura. Observou-se igualmente um risco aumentado de mielossupressão e infecção em doentes pediátricos. Além disso, surgiram preocupações referentes ao potencial risco carcinogénico/leucemogénico do dexrazoxano, um conhecido agente citotóxico com actividade de inibição da topoisomerase II. O facto de os ensaios clínicos do razoxano (uma mistura racémica do S(+)-dexrazoxano e R(-)-levrazoxano) terem sido suspensos devido a preocupações de segurança relacionadas com a LMA veio reforçar estas preocupações.

A eficácia do dexrazoxano na prevenção da cardiotoxicidade das antraciclina é suportada por dados disponíveis de ensaios clínicos. A maioria dos estudos relativos a adultos foram realizados em doentes com cancro da mama. Nomeadamente, três estudos aleatorizados em aberto efectuados na UE e nos EUA e dois estudos controlados por placebo efectuados nos EUA revelaram que o dexrazoxano reduziu significativamente a incidência de acontecimentos cardíacos (principalmente uma diminuição da fracção de ejeção ventricular esquerda – FEVE) em doentes com cancro da mama tratadas com doxorubicina. A sub-análise destes estudos também mostrou uma redução significativa dos acontecimentos relacionados com a insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e uma diminuição da gravidade dos acontecimentos de ICC. O papel desempenhado pelo dexrazoxano na prevenção da cardiotoxicidade da epirrubicina foi também analisado em estudos clínicos que referiram uma redução da incidência dos acontecimentos cardíacos (essencialmente, uma diminuição da FEVE) nos doentes tratados com o dexrazoxano e a epirrubicina, em comparação com a epirrubicina isoladamente.

O dexrazoxano é indicado em associação com a quimioterapia com antraciclina e o risco dos efeitos mielossupressores pode ser aditivo aos efeitos da quimioterapia, o que aumenta o risco de desenvolvimento de infecções graves. Além das infecções graves, outros potenciais riscos de segurança importantes incluem uma incidência mais elevada de morte observada em alguns estudos em grupos tratados com o dexrazoxano mais quimioterapia, em comparação com os tratados com a quimioterapia isoladamente e evidência de interferência possível com a eficácia da antraciclina. A LMA foi igualmente identificada como uma reacção adversa notificada com pouca frequência.

Após a consulta do Grupo de Aconselhamento Científico (SAG) em Oncologia, o CHMP concordou que a indicação terapêutica deveria ser restringida a doentes adultas com cancro da mama que tenham recebido uma dose cumulativa prévia de 300 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina ou uma dose cumulativa prévia de 540 mg/m<sup>2</sup> de epirrubicina, quando é necessário tratamento adicional com antraciclina. O CHMP informou adicionalmente que o dexrazoxano não deve ser utilizado em associação com a terapêutica adjuvante do cancro da mama ou quimioterapia tida como curativa. Além disso, considerando os riscos observados, incluindo mielossupressão e mortalidade precoce excessiva, notificados nos estudos controlados por placebo efectuados nos EUA com uma relação da dose dexrazoxano:doxorubicina de 20:1, o CHMP considerou ser de esperar que uma redução da dose do dexrazoxano tivesse um efeito favorável a nível das questões de segurança relacionadas com a dose. Este foi também o parecer do SAG Oncologia e, por conseguinte, o CHMP recomendou uma diminuição da relação de dexrazoxano:doxorubicina de 20:1 para 10:1. A relação da dose de dexrazoxano:epirrubicina manteve-se inalterada em 10:1.

Quanto à utilização do dexrazoxano em doentes pediátricos, o CHMP considerou que os dados disponíveis sobre a eficácia do dexrazoxano eram muito limitados, dada a disponibilidade de apenas um estudo aleatorizado de tamanho adequado que utilizou a troponina T como parâmetro de avaliação final substituto. Ainda que se tenha observado um efeito significativo nos níveis de troponina T numa notificação inicial, não se obteve evidência de benefícios clínicos numa análise actualizada após um

período médio de seguimento de 5 anos. Dois estudos em aberto, aleatorizados e de grandes dimensões na doença de Hodgkin infantil e leucemia linfoblástica aguda (LLA) notificaram um aumento para o triplo da incidência de segundas malignidades primárias (sobretudo LMA e SMD) em doentes tratados com dexrazoxano, em comparação com os controlos. Foi também notificado um aumento significativo do risco de outras toxicidades, em comparação com os controlos, no estudo de doentes pediátricos com doença de Hodgkin, incluindo neutropenia de grau 4, trombocitopenia de grau 3/4, sépsis de grau 3/4 e toxicidade pulmonar de grau 3/4. Além disso, observou-se um sinal de risco aumentado de tumores sólidos. Com base nos dados limitados sobre a eficácia nesta população de doentes e nas preocupações de segurança observadas, o Comité recomendou que a utilização em crianças e adolescentes com idade até aos 18 anos fosse contra-indicada.

O CHMP considerou necessário enviar uma comunicação directa aos médicos e profissionais de saúde, para uma informação adequada sobre as alterações recomendadas. Como medidas adicionais de minimização dos riscos, o ciclo de entrega dos RPS será encurtado para uma entrega anual e a monitorização da eficácia das medidas de minimização dos riscos será levada a cabo através de um estudo de utilização do medicamento.

### **Fundamentos para a alteração do Resumo das Características do Medicamento e do Folheto Informativo**

Considerando que

- O Comité teve em conta o procedimento de consulta efectuado nos termos do artigo 31.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada, para os medicamentos que contêm dexrazoxano,
- O Comité teve em conta todos os dados disponíveis, incluindo as respostas dos titulares da Autorização de Introdução no Mercado e a conclusão do SAG Oncologia,
- O Comité considerou que a relação risco-benefício do dexrazoxano para a prevenção da cardiotoxicidade induzida por antraciclinas (doxorubicina e epirrubina) se mantém favorável em doentes adultas com cancro da mama avançado e/ou metastático que receberam uma dose cumulativa prévia mínima de antraciclinas; por conseguinte, o CHMP recomendou uma restrição da indicação em conformidade,
- O Comité recomendou também uma redução da relação da dose dexrazoxano/doxorubicina para que sejam tidos em conta os riscos de segurança observados, incluindo mielossupressão,
- O Comité considerou que a utilização do dexrazoxano em crianças e adolescentes com idade até aos 18 anos está associada a segundas malignidades primárias, devendo, como tal, ser contra-indicada,
- O Comité recomendou condições para a Autorização de Introdução no Mercado, incluindo uma comunicação directa aos médicos e profissionais de saúde, o encurtamento do ciclo de envio dos RPS para uma entrega anual e a monitorização da eficácia das medidas de minimização dos riscos por meio de um estudo de utilização do medicamento.

o CHMP recomenda a alteração dos termos da Autorização de Introdução no Mercado dos medicamentos contendo dexrazoxano (ver Anexo I), relativamente aos quais as secções relevantes do Resumo das Características do Medicamento e Folheto Informativo se encontram estabelecidas no Anexo III. O CHMP recomenda também condições das Autorizações de Introdução no Mercado, conforme estabelecidas no Anexo IV.

**ANEXO III**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO E FOLHETO INFORMATIVO**

## **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Medicamentos contendo dexrazoxano (ver Anexo I) 500 mg pó para solução para perfusão.

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

[A ser completado nacionalmente]

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

[A ser completado nacionalmente]

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Prevenção da cardiotoxicidade cumulativa crónica, causada pela utilização de doxorubicina ou epirrubicina em doentes adultos com cancro de mama avançado e/ou metastático, que receberam previamente uma dose cumulativa de 300 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina ou de 540 mg/m<sup>2</sup> de epirrubicina, quando é necessário tratamento adicional com antraciclina.

### 4.2 Posologia e modo de administração

#### Posologia

{Nome (de fantasia)} é administrado por perfusão intravenosa de curta duração (15 minutos), cerca de 30 minutos antes da administração da antraciclina, numa dose igual a 10 vezes a dose equivalente de doxorubicina e a 10 vezes a dose equivalente de epirrubicina.

Portanto, recomenda-se que {Nome (de fantasia)} seja administrado numa dose de 500 mg/m<sup>2</sup> quando é utilizado o esquema posológico habitual de 50 mg/m<sup>2</sup> para a doxorubicina ou de 600 mg/m<sup>2</sup> quando é utilizado o esquema posológico habitual de 60 mg/m<sup>2</sup> para a epirrubicina.

#### *População pediátrica*

{Nome (de fantasia)} é contra-indicado em crianças e adolescentes até aos 18 anos de idade (ver secção 4.3).

#### *Compromisso renal*

Em doentes com disfunção renal moderada a grave (depuração da creatinina < 40 ml/min) a dose de dexrazoxano deverá ser reduzida em 50%.

#### *Afecção hepática*

A relação de dosagem deverá ser mantida, ou seja, se a dose de antraciclina for reduzida, a dose de dexrazoxano deverá ser reduzida na mesma proporção.

#### Modo de administração

Via intravenosa.

Para instruções acerca da reconstituição e diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

### 4.3 Contra-indicações

- Crianças e adolescentes até 18 anos de idade (ver secções 4.4 e 4.8)
- Doentes com hipersensibilidade ao dexrazoxano
- Aleitamento (ver secção 4.6).

#### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

Foram notificados efeitos mielossupressores com {Nome (de fantasia)} que podem ser aditivos aos da quimioterapia (ver secção 4.8). A contagem celular no nadir pode ser menor em doentes tratados com dexrazoxano. Portanto, é necessário proceder à monitorização hematológica. A leucopenia e trombocitopenia, em geral, revertem rapidamente após a cessação do tratamento com {Nome (de fantasia)}.

Com doses mais elevadas de quimioterapia, nas quais a dose de {Nome (de fantasia)} exceda os 1000 mg/m<sup>2</sup>, a mielossupressão poderá aumentar significativamente.

Como o dexrazoxano é um agente citotóxico, com actividade inibitória da topoisomerase II, a combinação do dexrazoxano com quimioterapia pode levar ao aumento do risco de neoplasias primárias associadas.

Em ensaios clínicos, em doentes pediátricos com doença de Hodgkin e leucemia linfoblástica aguda (LLA) a receber regimes de quimioterapia incluindo vários citotóxicos (por ex., etoposido, doxorubicina, ciclofosfamida), foram notificadas neoplasias malignas primárias associadas, em particular leucemia mielóide aguda (LMA) e síndrome mielodisplásica (ver secção 4.8).

Em doentes adultos com cancro de mama, foi notificada pouco frequentemente leucemia mielóide aguda (LMA), após comercialização (ver secção 4.8).

Em alguns estudos, foi observada uma maior incidência de mortes em grupos tratados com dexrazoxano mais quimioterapia, comparado àqueles que foram apenas tratados com quimioterapia. Não pode ser excluída a possibilidade do dexrazoxano ser um factor de contribuição para o desequilíbrio (ver secção 5.1).

Foi notificada uma diminuição significativa na taxa de resposta tumoral num estudo em doentes com cancro de mama avançado tratados com doxorubicina e dexrazoxano, em comparação com doentes tratados com doxorubicina e placebo. Uma vez que tanto o dexrazoxano como a doxorubicina são inibidores da topoisomerase, é possível que o dexrazoxano possa interferir na eficácia anti-tumoral da doxorubicina. A utilização de dexrazoxano em combinação com adjuvantes da terapêutica do cancro de mama ou quimioterapia pretende ser curativa, no entanto não é recomendada.

A depuração de dexrazoxano e dos seus metabolitos activos poderá estar reduzida em doentes com depuração diminuída da creatinina.

Observou-se, ocasionalmente, disfunção hepática em doentes tratados com {Nome (de fantasia)} (ver secção 4.8).

A monitorização cardíaca habitual associada ao tratamento com doxorubicina ou epirrubina deverá ser mantida.

Não há dados que apoiem a utilização de dexrazoxano em doentes com enfarte do miocárdio nos 12 meses anteriores, insuficiência cardíaca pré-existente (incluindo insuficiência cardíaca clínica secundária ao tratamento com antraciclina), angina não controlada ou doença cardíaca valvular sintomática.

A associação de dexrazoxano com quimioterapia poderá levar a um aumento do risco de tromboembolismo (ver secção 4.8).

Como o dexrazoxano é um fármaco citotóxico, os homens sexualmente activos devem continuar a utilizar métodos eficazes de contracepção, durante pelo menos 3 meses, após a cessação do tratamento com dexrazoxano (ver secção 4.6).

Foram observadas reacções anafilácticas incluindo angioedema, reacções cutâneas, broncospasmo, dificuldade respiratória, hipotensão e perda de consciência em doentes tratados com {Nome (de fantasia)} e antraciclina (ver secção 4.8). Antes da administração deve ser cuidadosamente considerada história anterior de alergia ao dexrazoxano ou razoxano.

#### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção**

{Nome (de fantasia)} pode aumentar a toxicidade hematológica induzida pela quimioterapia ou pela radiação e exige a monitorização cuidadosa dos parâmetros hematológicos durante os primeiros dois ciclos de tratamento (ver secção 4.4).

Os estudos de interacção para o dexrazoxano são limitados. Os efeitos sobre as enzimas do CYP450 ou sobre os transportadores do fármaco não foram estudados.

{Nome (de fantasia)} não deve ser misturado com outros medicamentos durante a perfusão.

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Mulheres com potencial para engravidar / contracepção masculina e feminina

Os homens e mulheres sexualmente activos devem utilizar métodos eficazes de contracepção durante o tratamento. No caso dos homens, a contracepção deve ser mantida durante pelo menos 3 meses, após a cessação do tratamento com {Nome (de fantasia)} (ver secção 4.4).

##### Gravidez

Não existem dados adequados da utilização de dexrazoxano em mulheres grávidas. Os estudos em animais mostraram efeitos embriotóxicos e teratogénicos (ver secção 5.3). O risco potencial em humanos não é conhecido. {Nome (de fantasia)} não deve ser utilizado durante a gravidez a menos que tal seja claramente necessário.

##### Amamentação

Não há estudos em animais sobre a distribuição da substância activa e/ou seus metabolitos no leite. Não se sabe se o dexrazoxano e/ou seus metabolitos são excretados no leite humano. Dado o potencial para reacções adversas graves nos lactentes expostos a {Nome (de fantasia)}, as mães devem interromper a amamentação durante a terapêutica com {Nome (de fantasia)} (ver secção 4.3).

##### Fertilidade

Não foram estudados os efeitos de {Nome (de fantasia)} na fertilidade de humanos e animais.

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os doentes devem ser alertados para terem precaução ao conduzir ou utilizar máquinas se sentirem fadiga durante o tratamento com {Nome (de fantasia)}.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

{Nome (de fantasia)} é administrado conjuntamente com quimioterapia à base de antraciclina e, consequentemente, as contribuições relativas das antraciclina e de {Nome (de fantasia)} para o perfil de reacções adversas pode não ser claro. As reacções adversas mais frequentes são reacções hematológicas e gastrointestinais, principalmente anemia, leucopenia, náuseas, vômitos e estomatite, bem como astenia e alopecia. Os efeitos mielosupressores de {Nome (de fantasia)} podem ser aditivos aos da quimioterapia (ver secção 4.4). Foi notificado um risco aumentado de desenvolvimento de neoplasias malignas primárias associadas, particularmente LMA.

## Reacções adversas

A tabela seguinte inclui reacções adversas dos ensaios clínicos e da utilização pós-comercialização. Devido à natureza espontânea das notificações pós-comercialização, estes acontecimentos estão listados com frequência “desconhecido” se não tiverem já sido identificados como reacções nos ensaios clínicos.

As reacções adversas são classificadas por frequência, o mais frequente em primeiro, utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 1

<b>Infecções e infestações</b>	
Pouco frequentes	Infecção, septicemia
<b>Neoplasias benignas malignas e não especificadas (incl.quistos e polipos)</b>	
Pouco frequentes	Leucemia mielóide aguda
<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b>	
Muito frequentes	Anemia, leucopenia.
Frequentes	Neutropenia, trombocitopenia, neutropenia febril, granulocitopenia
Pouco frequentes	Aplasia febril da medula óssea, contagem aumentada de eosinófilos, contagem aumentada de neutrófilos, contagem aumentada de plaquetas, contagem aumentada de leucócitos, contagem diminuída de linfócitos, contagem diminuída de monócitos.
<b>Doenças do sistema imunitário</b>	
Desconhecido	Reacção anafiláctica, hipersensibilidade
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>	
Frequentes	Anorexia
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	
Frequentes	Parestesia, tonturas, cefaleia, neuropatia periférica
Pouco frequentes	Síncope
<b>Afecções oculares</b>	
Frequentes	Conjuntivite
<b>Afecções do ouvido e do labirinto</b>	
Pouco frequentes	Vertigens, infecção no ouvido
<b>Cardiopatias</b>	
Frequentes	Diminuição da fracção de ejeção, taquicardia
<b>Vasculopatias</b>	
Frequentes	Flebites
Pouco frequentes	Trombose venosa, linfedema
Desconhecido	Embolia
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>	
Frequentes	Dispneia, tosse, faringite
Pouco frequentes	Infecção do tracto respiratório
Desconhecido	Embolia pulmonar
<b>Doenças gastrointestinais</b>	
Muito frequentes	Náuseas, vómitos, estomatite
Frequentes	Diarreia, obstipação, dor abdominal, dispepsia
Pouco frequentes	Gengivite, candidíase oral
<b>Afecções hepatobiliares</b>	
Frequentes	Transaminases aumentadas
<b>Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>	
Muito frequentes	Alopecia
Frequentes	Alteração das unhas, eritema
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>	
Muito frequentes	Astenia
Frequentes	Inflamação da mucosa, piréxia, fadiga, mal-estar geral, reacção no local da



	injecção (incluindo dor, inchaço, sensação de ardor, eritema, prurido, trombose)
Pouco frequentes	Edema, sede

### Dados de ensaios clínicos

A tabela acima apresenta as reacções adversas notificadas em estudos clínicos e que têm uma possibilidade razoável de ter uma relação causal com {Nome (de fantasia)}. Estes dados provêm de ensaios clínicos em doentes com cancro, nos quais {Nome (de fantasia)} foi utilizado em associação com quimioterapia à base de antraciclinas e onde, nalguns casos, se podem referenciar a um grupo de controlo em que os doentes receberam apenas quimioterapia.

#### *Doentes que receberam quimioterapia e {Nome (de fantasia)} (n=375):*

- Destes, 76% foram tratados devido a cancro da mama e 24% devido a cancros avançados variados.
- Tratamento com {Nome (de fantasia)}: foi usada uma dose média de 1010 mg/m<sup>2</sup> (mediana: 1000 mg/m<sup>2</sup>) em associação com doxorrubicina e uma dose média de 941 mg/m<sup>2</sup> (mediana: 997 mg/m<sup>2</sup>) em associação com epirrubicina.
- Tratamento quimioterápico em doentes tratados devido a cancro da mama: 45% receberam uma terapêutica combinada com 50 mg/m<sup>2</sup> de doxorrubicina (principalmente, com 5-fluorouracilo e ciclofosfamida); 17% receberam epirrubicina isolada; 14% receberam uma terapêutica combinada com 60 ou 90 mg/m<sup>2</sup> de epirrubicina (principalmente, com 5-fluorouracilo e ciclofosfamida).

#### *Doentes que receberam quimioterapia isolada (n=157)*

- Todos estes doentes foram tratados devido a cancro da mama.
- Tratamento quimioterápico: 43% receberam 120 mg/m<sup>2</sup> de epirrubicina como fármaco único; 33% receberam uma terapêutica combinada com 50 mg/m<sup>2</sup> de doxorrubicina (principalmente, com 5-fluorouracilo e ciclofosfamida); 24% receberam uma terapêutica combinada com 60 ou 90 mg/m<sup>2</sup> de epirrubicina (principalmente, com 5-fluorouracilo e ciclofosfamida).

### Neoplasias malignas primárias associadas

Foi observada leucemia mielóide aguda (LMA) secundária/ Síndrome mielodisplásica em doentes pediátricos com doença de Hodgkin ou leucemia linfoblástica aguda a receberem dexrazoxano em associação com quimioterapia (ver secção 4.4). Em doentes adultos com cancro de mama, foi notificada pouco frequentemente LMA, após comercialização.

### Perfil de segurança na dose máxima tolerada

A dose máxima tolerada (DMT) de dexrazoxano para administração em monoterapia por perfusão de curta duração, em intervalos de três semanas, destinado à cardioprotecção, não foi estudada especificamente. Nos estudos efectuados com dexrazoxano como citotóxico, a sua DMT demonstrou ser dependente da posologia e do esquema de administração e varia entre 3750 mg/m<sup>2</sup>, quando se administram perfusões de curta duração em doses divididas durante 3 dias e vai até 7420 mg/m<sup>2</sup> quando é administrado em intervalos de 4 semanas; a mielossupressão e os testes da função hepática anormais tornam-se limitantes da dose. A DMT é mais baixa em doentes que foram submetidos a tratamento prévio intenso com quimioterapia e naqueles com imunossupressão preexistente (p.e., SIDA).

Quando {Nome (de fantasia)} foi administrado em doses próximas da DMT foram notificadas as seguintes reacções adversas: neutropenia, trombocitopenia, náuseas, vómitos, e elevação dos valores da função hepática. Outros efeitos tóxicos foram mal-estar geral, febre baixa, depuração urinária aumentada de ferro e zinco, anemia, coagulação sanguínea anormal, elevação transitória dos níveis séricos dos triglicéridos e da amilase e diminuição transitória do nível sérico do cálcio.

## **4.9 Sobredosagem**

Os sinais e sintomas de sobredosagem consistem provavelmente em leucopenia, trombocitopenia, náuseas, vômitos, diarreia, reacções cutâneas e alopecia. Não existe um antídoto específico e deve ser administrado um tratamento sintomático.

Os cuidados devem incluir profilaxia e tratamento de infecções, regulação dos fluidos e manutenção da nutrição.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Agentes destoxicantes para tratamentos antineoplásicos, código ATC: V03AF02.

O mecanismo exacto através do qual o dexrazoxano exerce o seu efeito cardioprotector não foi completamente elucidado; no entanto, com base nas evidências disponíveis, foi sugerido o mecanismo seguinte. A cardiotoxicidade dependente da dose observada durante a administração de antraciclina é devida ao stress oxidativo resultante dos radicais livres dependentes do ferro e induzido pelas antraciclina a nível do músculo cardíaco relativamente desprotegido. O dexrazoxano, um análogo do EDTA (ácido etileno-diamino-tetra-acético), é hidrolisado nas células cardíacas formando o produto de anel aberto ICRF-198. O dexrazoxano (ICRF-187) e o ICRF-198 são capazes de ligar-se a iões metálicos. Pensa-se que, em geral, estes conseguem proporcionar cardioprotecção através da captura dos iões metálicos, impedindo assim que o complexo Fe<sup>3+</sup>-antraciclina seja sujeito a ciclos de oxidação-redução e forme radicais reactivos.

As evidências de ensaios clínicos até à data sugerem um aumento dos benefícios cardioprotectores do dexrazoxano à medida que é aumentada a dose cumulativa de antraciclina.

O dexrazoxano não protege contra as toxicidades não cardíacas induzidas pelas antraciclina.

A maior parte dos estudos clínicos controlados foram efectuados em doentes com cancro da mama em estadio avançado. Foram analisados os dados de adultos tratados em 8 estudos clínicos controlados e com distribuição aleatória; 780 doentes receberam dexrazoxano mais quimioterapia e 789 receberam quimioterapia isolada. A taxa de mortalidade no estudo foi superior com a associação de dexrazoxano mais quimioterapia (5,0%) em comparação com a quimioterapia isolada (3,4%). A diferença não foi estatisticamente significativa e não foi evidente nenhuma causa consistente; no entanto, não pode ser excluída uma contribuição do dexrazoxano para esta diferença.

### **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

A cinética sérica do dexrazoxano, após administração intravenosa em doentes com cancro, segue geralmente um modelo bi-compartimental aberto, com uma eliminação de primeira ordem. A concentração plasmática máxima observada após uma perfusão de 12-15 minutos de 1000 mg/m<sup>2</sup> é de cerca de 80 µg/ml e a área sob a curva (AUC) dada pela concentração plasmática vs tempo é de 130 ± 15 mg.h/l. Em seguida, as concentrações plasmáticas diminuem, tendo por base um valor médio de semivida de 2,2 ± 1,2 horas. O volume aparente de distribuição é de 44,0 ± 3,9 l, sugerindo que o dexrazoxano se distribui principalmente na água corporal total. A depuração corporal total do dexrazoxano em adultos está estimada em 14,4 ± 1,6 l/h. {Nome (de fantasia)} e os seus metabolitos foram detectados no plasma e na urina dos animais e do homem. A maior parte da dose administrada é eliminada na urina, principalmente sob a forma de dexrazoxano inalterado. A excreção urinária total de dexrazoxano inalterado é da ordem de 40%. A ligação às proteínas plasmáticas do dexrazoxano é baixa (2%) e não penetra no líquido cefalorraquidiano numa extensão clinicamente significativa. A depuração da substância activa pode estar diminuída em doentes idosos e em doentes com uma depuração baixa da creatinina. Há dados limitados sobre as interacções farmacocinéticas com outros fármacos quimioterápicos além da doxorubicina, epirubicina, ciclofosfamida, 5-fluorouracilo e

paclitaxel. Não foram realizados estudos nos idosos e indivíduos com afecção hepática ou compromisso renal.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os estudos pré-clínicos indicam que, com a administração repetida de dexrazoxano, os órgãos-alvo primários são aqueles que possuem uma divisão celular rápida: medula óssea, tecido linfóide, testículos e mucosa gastrointestinal. O esquema posológico de {Nome (de fantasia)} é um factor primordial no grau de toxicidade tecidual produzida. Uma dose alta única é melhor tolerada do que a mesma dose administrada várias vezes ao dia. Demonstrou-se que o dexrazoxano possui actividade mutagénica. O potencial carcinogénico do dexrazoxano não foi investigado. Contudo, a administração prolongada de doses elevadas de razoxano, a mistura racémica da qual dexrazoxano é o S (+) - enantiómero, foi associada ao desenvolvimento de neoplasias malignas secundárias (principalmente, leucemia mielóide aguda). Os estudos de reprodução em animais revelaram que o razoxano é embriotóxico em ratinhos, ratos e coelhos e também é teratogénico em ratos e ratinhos, embora tenha sido usado um esquema de dosagem diferente do que é utilizado no homem.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

[A ser completado nacionalmente]

### **6.2 Incompatibilidades**

[A ser completado nacionalmente]

### **6.3 Prazo de validade**

[A ser completado nacionalmente]

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

[A ser completado nacionalmente]

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

[A ser completado nacionalmente]

### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

[A ser completado nacionalmente]

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver Anexo I – A ser completado nacionalmente]

{Nome e endereço}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

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

[A ser completado nacionalmente]

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

[A ser completado nacionalmente]

## **FOLHETO INFORMATIVO**

## FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

### {Nome (de fantasia)} 500 mg pó para solução para perfusão

Dexrazoxano

#### **Leia atentamente este folheto antes de utilizar este medicamento.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

#### **Neste folheto:**

1. O que é {Nome (de fantasia)} e para que é utilizado
2. Antes de lhe ser administrado {Nome (de fantasia)}
3. Como é utilizado {Nome (de fantasia)}
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar {Nome (de fantasia)}
6. Outras informações

### **1. O QUE É {Nome (de fantasia)} E PARA QUE É UTILIZADO**

{Nome (de fantasia)} contém uma substância chamada dexrazoxano. Esta substância pertence a um grupo de medicamentos que protegem o coração (medicamentos cardioprotectores).

{Nome (de fantasia)} é utilizado para prevenir a lesão do coração quando a doxorubicina ou a epirubicina são utilizadas no tratamento do cancro de mama em adultos.

### **2. ANTES DE LHE SER ADMINISTRADO {Nome (de fantasia)}**

#### **Não lhe deve ser administrado {Nome (de fantasia)}**

- se tem menos de 18 anos de idade.
- se tem alergia (hipersensibilidade) ao dexrazoxano.
- se estiver a amamentar (ver também “Gravidez e aleitamento”).

Se alguma das situações anteriores se aplicar a si, não lhe deve ser administrado este medicamento.

#### **Antes de lhe ser administrado {Nome (de fantasia)}, informe o seu médico**

- se tem ou teve problemas de fígado ou de rins.
- se tem ou teve um ataque cardíaco, falência cardíaca, dor no peito não controlada e problemas nas válvulas cardíacas.
- se está grávida ou planeia ficar grávida (ver também “Gravidez e aleitamento”).
- se é alérgico ao dexrazoxano ou razoxano.

#### **Deve também estar informado de que:**

- O seu médico pode efectuar análises antes e durante o tratamento com {Nome (de fantasia)} para ver se o tratamento está a ser eficaz e para verificar a função de alguns órgãos, tal como o seu coração, rins ou fígado.
- O seu médico pode efectuar análises sanguíneas durante o tratamento com {Nome (de fantasia)} para monitorizar a função da medula óssea. Se estiver a ser tratado para o cancro com doses elevadas (p.e. quimioterapia ou radioterapia) e também estiver a ser tratado com doses elevadas de {Nome (de fantasia)}, o funcionamento da sua medula óssea poderá ficar diminuído. Isto pode afectar a sua produção de glóbulos vermelhos, glóbulos brancos, e de plaquetas.
- {Nome (de fantasia)} pode aumentar o risco de desenvolvimento de leucemia (cancro do sangue).

- Durante o tratamento com {Nome (de fantasia)}, as mulheres com potencial para engravidar e os homens devem utilizar um método contraceptivo eficaz. Os homens devem continuar a utilizar métodos contraceptivos durante pelo menos três meses após a interrupção do tratamento com {Nome (de fantasia)} (ver também “Gravidez e aleitamento”).
- A associação de {Nome (de fantasia)} com o seu tratamento para o cancro pode aumentar o risco de coágulos sanguíneos.
- **Se o pó ou a solução de {Nome (de fantasia)} entrar em contacto com a sua pele**, diga ao seu médico imediatamente. Você ou o seu médico deve enxaguar imediata e abundantemente a área afectada com água.

#### **Ao utilizar {Nome (de fantasia)} com outros medicamentos**

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

#### **Gravidez e aleitamento**

- Se estiver grávida ou se planeou ficar grávida, não lhe será administrado {Nome (de fantasia)}, excepto se o seu médico decidir que é necessário.
  - As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento com {Nome (de fantasia)}.
  - Os homens devem utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com {Nome (de fantasia)} e durante pelo menos três meses após a interrupção do tratamento com {Nome (de fantasia)}.
  - Interrompa a amamentação durante o tratamento com {Nome (de fantasia)}.
- Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento enquanto estiver grávida ou a amamentar.

#### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Tem sido notificado cansaço com o tratamento com {Nome (de fantasia)}. Assim, caso se sinta sonolento, não conduza nem utilize máquinas.

### **3. COMO É UTILIZADO {Nome (de fantasia)}**

#### **Como lhe é administrado {Nome (de fantasia)}**

Este medicamento é preparado e administrado pelo seu médico ou por outro pessoal médico. A dose que lhe irá ser administrada é decidida pelo seu médico.

- {Nome (de fantasia)} é administrado por perfusão gota a gota numa veia durante cerca de 15 minutos. A perfusão é iniciada cerca de 30 minutos antes da administração do seu tratamento para o cancro (doxorubicina e/ou epirubicina).

#### **Se pensa que lhe foi administrado mais {Nome (de fantasia)} do que deveria**

Se pensa que lhe foi administrado demasiado {Nome (de fantasia)}, informe o seu médico ou enfermeiro imediatamente. Pode sentir alguns dos efeitos secundários listados na secção 4, “Efeitos secundários possíveis”.

### **4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS**

Como todos os medicamentos, {Nome (de fantasia)} pode ter efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

#### **Alguns efeitos secundários podem ser graves e necessitar de atenção médica imediata:**

**Muito frequentes** (afectando mais de 1 em cada 10 doentes):

- Infecções frequentes, febre, dores de garganta, nódoas negras e hemorragias inesperadas (sinais de doenças do sangue como número baixo de glóbulos vermelhos, número baixo de glóbulos

brancos, nível baixo de plaquetas e nível baixo de granulócitos. O seu hemograma pode no entanto voltar ao normal após cada ciclo de tratamento)

**Frequentes** (afectando menos de 1 em cada 10 doentes):

- Inchaço e vermelhidão ao longo de uma veia

**Pouco frequentes** (afectando menos de 1 em cada 100 doentes):

- Leucemia (cancro do sangue)
- Perda súbita de consciência
- Inchaço e dor numa parte do corpo que podem ser causados por coágulos de sangue dentro da veia
- Inchaço de tecidos nos membros

Os seguintes efeitos secundários foram notificados em muito poucos doentes durante o tratamento com {Nome (de fantasia)}:

- Reacções alérgicas incluindo comichão, erupção na pele, inchaço facial/ na garganta, pieira, falta de ar ou dificuldade respiratória, alterações nos níveis de consciência, hipotensão.
- Desencadear súbito de dificuldade em respirar, tossir sangue, e dor no peito (sinais de coágulo no pulmão)

**Se ocorrer algum dos efeitos secundários mencionados acima, informe imediatamente o seu médico ou dirija-se às urgências mais próximas.**

**Outros efeitos secundários incluem:**

**Muito frequentes** (afectando mais de 1 em cada 10 doentes):

- Perda de cabelo
- Vômitos, aftas na boca, náuseas (enjoo)
- Fraqueza

**Frequentes** (afectando menos de 1 em cada 10 doentes):

- Diarreia, dor de estômago, obstipação (prisão de ventre), sensação de estômago cheio e perda de apetite
- Diminuição da função do músculo cardíaco, batimento cardíaco acelerado
- Dor, vermelhidão e inchaço do revestimento húmido das vias internas tal como as vias aéreas ou de alimentação
- Alterações das unhas tal como enegrecimento
- Efeitos secundários no local da injeção, como inchaço, vermelhidão, dor, sensação de ardor e comichão
- Formigueiro ou dormência das mãos ou pés, tonturas, dor de cabeça
- Descarga ocular com comichão, vermelhidão e inchaço
- Cansaço, sensação de mal-estar geral
- Febre ligeira
- Resultados anormais dos testes da função hepática

**Pouco frequentes** (afectando menos de 1 em cada 100 doentes):

- Aumento do número de células no hemograma
- Vertigens, infecções nos ouvidos
- Hemorragia, gengivas sensíveis e aumentadas, aftas
- Sede

**Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.**

## 5. COMO CONSERVAR {Nome (de fantasia)}

[A ser completado nacionalmente]

## 6. OUTRAS INFORMAÇÕES



**Qual a composição de {Nome (de fantasia)}**

[A ser completado nacionalmente]

**Qual o aspecto de {Nome (de fantasia)} e conteúdo da embalagem**

[A ser completado nacionalmente]

**Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante**

[Ver Anexo I – A ser completado nacionalmente]

{Nome e endereço}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

**Este folheto informativo foi aprovado pela última vez em {MM/AAAA}**

[A ser completado nacionalmente]

**INFORMAÇÃO PARA PROFISSIONAIS DOS CUIDADOS DE SAÚDE**

**{Nome (de fantasia)} 500 mg pó para solução para perfusão**  
Dexrazoxano

[A ser completado nacionalmente]

## **ANEXO IV**

### **CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

As autoridades nacionais competentes, coordenadas pelo Estado-Membro de Referência, deverão assegurar que as seguintes condições são cumpridas pelos titulares das Autorizações de Introdução no Mercado:

- Realização de um estudo de utilização do medicamento (EUM) para monitorizar a eficácia das medidas de minimização dos riscos. O protocolo e os prazos do EUM devem ser fornecidos ao EMR no espaço de um mês após a decisão da Comissão que conclui este procedimento de consulta.
- Circulação da DHPC (comunicação directa aos médicos e profissionais de saúde) acordada com o CHMP, em conformidade com o plano de comunicação acordado.
- Encurtamento do ciclo dos RPS para uma entrega anual.