

## FICHA TECNICA

### 1.- NOMBRE DEL MEDICAMENTO

TOMUDEX®  
Raltitrexed

### 2.- COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene:

Principio Activo:

Raltitrexed (D.O.E.) ..... 2 mg.

Excipientes: ..... c.s.

### 3.- FORMA FARMACEUTICA

Polvo para solución inyectable.

### 4.- DATOS CLINICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

TOMUDEX está indicado en el tratamiento paliativo del cáncer colorrectal avanzado cuando la terapia de 5FU+LV es inaceptable o inapropiada para el paciente.

#### 4.2. Posología y forma de administración

**Para instrucciones de reconstitución y dilución del producto antes de la administración, ver sección 6.6 precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Adultos: La dosis de TOMUDEX está calculada en base al área de superficie corporal. La dosis recomendada es administrar por vía intravenosa 3 mg/m<sup>2</sup> como una infusión única y breve en 50 a 250 ml de solución de cloruro sódico al 0,9% o solución de dextrosa al 5% (glucosa). Se recomienda que dicha infusión se administre durante un período de 15 minutos. No se debe mezclar TOMUDEX con otros fármacos en el mismo recipiente de infusión. En ausencia de toxicidad el tratamiento puede repetirse cada 3 semanas.

No se recomienda el aumento paulatino de la dosis por encima de 3 mg/m<sup>2</sup>, ya que, las dosis elevadas se han asociado con un incremento en la incidencia de toxicidad fatal o riesgo para la vida del paciente.

Antes del inicio del tratamiento, así como de cada tratamiento posterior, se deben realizar determinaciones del recuento sanguíneo completo (incluyendo un recuento diferencial y plaquetas), transaminasas hepáticas, bilirrubina sérica y creatinina sérica.

Antes del tratamiento, el recuento total de leucocitos deberá ser superior a 4.000/mm<sup>3</sup>, el de neutrófilos superior a 2.000/mm<sup>3</sup> y el de plaquetas por encima de 100.000/mm<sup>3</sup>. En caso de toxicidad, el esquema posológico siguiente deberá ser pospuesto hasta que los signos de dicha toxicidad desaparezcan; en especial, los signos de toxicidad gastro-intestinal (diarrea o mucositis) y hematológica (neutropenia o trombocitopenia) deberán ser completamente resueltos antes de tratamientos posteriores. En los pacientes que desarrollen signos de toxicidad gastro-intestinal se deberán monitorizar, al menos semanalmente, los recuentos sanguíneos totales para detectar signos de toxicidad hematológica.

En base al grado más grave de toxicidad gastro-intestinal y hematológica observado en el tratamiento previo y siempre que tal toxicidad se haya resuelto por completo, se recomiendan las siguientes reducciones de dosis para tratamiento posterior:

- Reducción del 25% de la dosis: En pacientes con toxicidad hematológica grado 3 de la OMS (neutropenia con recuento de neutrófilos  $<1.900/\text{mm}^3$  o trombocitopenia con recuento de plaquetas  $<49.000/\text{mm}^3$ ) o toxicidad gastro-intestinal grado 2 de la OMS (diarrea tolerable pero de más de dos días de evolución o mucositis que cursa con eritema, úlcera pero no impide comer sólidos).
- Reducción del 50% de la dosis: En pacientes con toxicidad hematológica grado 4 de la OMS (neutropenia con recuento de neutrófilos  $<1.000/\text{mm}^3$  o trombocitopenia con recuento de plaquetas  $<25.000/\text{mm}^3$ ) o toxicidad gastro-intestinal grado 3 de la OMS (diarrea intolerable que requiere tratamiento o mucositis que impide comer).

Una vez que se haya realizado una reducción de la dosis, todas las dosis posteriores deberán administrarse de acuerdo con las anteriores dosis reducidas.

El tratamiento deberá suspenderse en caso de toxicidad gastro-intestinal grado 4 de la OMS (diarrea hemorrágica o mucositis que impide comer) o en caso de grado 3 de la OMS (diarrea intolerable que requiere tratamiento o mucositis con úlceras que sólo permite dieta líquida) asociada con toxicidad hematológica grado 4 de la OMS (neutropenia con recuento de neutrófilos  $<1.000/\text{mm}^3$  o trombocitopenia con recuento de plaquetas  $<25.000/\text{mm}^3$ ). Los pacientes que presenten tal toxicidad deberán ser tratados rápidamente con medidas estándares de soporte, incluyendo hidratación intravenosa y apoyo de la médula ósea. Adicionalmente, los datos pre-clínicos sugieren que se debe considerar la administración de leucovorina (ácido folínico). De la experiencia clínica obtenida con otros antifolatos, leucovorina puede ser administrada por vía intravenosa a dosis de  $25 \text{ mg}/\text{m}^2$ , cada 6 horas, hasta la resolución de los síntomas. No se recomienda el uso posterior de TOMUDEX en tales pacientes.

Es esencial que el esquema de reducción de dosis sea respetado, ya que el potencial de amenaza para la vida y la toxicidad fatal aumentan si la dosis no se reduce o el tratamiento no se interrumpe, según proceda.

Geriatría: La dosis y administración es la misma que la de los adultos; no obstante, al igual que con otros citotóxicos, TOMUDEX deberá emplearse con cautela en pacientes geriátricos. (Ver “Advertencias y precauciones de empleo”.

Pediatría: No se recomienda la administración de TOMUDEX en niños, ya que, no se ha establecido la eficacia y seguridad en este grupo de pacientes.

Pacientes con alteración renal: En pacientes con creatinina sérica anormal, se deberá determinar o calcular el aclaramiento de creatinina, antes del primer tratamiento y en tratamientos posteriores. Para pacientes con un valor normal de creatinina sérica, cuando este valor no pueda correlacionarse con el aclaramiento de creatinina debido a factores tales como edad o pérdida de peso, se deberá seguir el mismo procedimiento. Si el aclaramiento de creatinina es  $\leq 65 \text{ ml}/\text{min}$ , se recomiendan las modificaciones posológicas indicadas a continuación:

## Modificación de dosis en presencia de alteración renal

Aclaramiento de creatinina	Dosis como % de 3,0 mg/m <sup>2</sup>	Intervalo de la dosis
>65 ml/min	Dosis completa	Cada 3 semanas
55 a 65 ml/minuto	75%	Cada 4 semanas
25 a 54 ml/minuto	50%	Cada 4 semanas
<25 ml/minuto	No tratamiento	No procede

Ver 4.3 “Contraindicaciones” para uso en pacientes con alteración renal grave.

Pacientes con alteración hepática: No se recomienda ajuste de dosis en pacientes con alteración hepática leve a moderada; sin embargo estos pacientes necesitan ser tratados con precaución (ver “Advertencias y precauciones especiales de empleo”), ya que una proporción del fármaco se excreta en las heces (ver 5.2 “Propiedades farmacocinéticas”), y que habitualmente tales pacientes constituyen un grupo de pronóstico escaso. TOMUDEX no ha sido estudiado en pacientes con alteración hepática grave, ictericia clínica o enfermedad hepática descompensada y no se recomienda su administración en tales pacientes.

### 4.3. Contraindicaciones

TOMUDEX no deberá ser utilizado durante el embarazo, ni en mujeres que puedan llegar a estar embarazadas durante el tratamiento con este fármaco, o en período de lactancia. Se deberá descartar la existencia de embarazo antes de iniciar el tratamiento con TOMUDEX. (Ver 4.6 “Embarazo y lactancia”).

TOMUDEX está contraindicado en pacientes con alteración renal grave (aclaramiento de creatinina < 25ml/min).

La administración con Tomudex de leucovorina (ácido folínico), ácido fólico o preparados vitamínicos que contengan estos compuestos está contraindicada (ver sección 4.5, Interacciones).

### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

TOMUDEX se debe administrar únicamente por o bajo la supervisión de un médico con experiencia en quimioterapia de cáncer y en el tratamiento de la toxicidad relacionada con dicha quimioterapia. Los pacientes en tratamiento deberán ser sometidos a una supervisión apropiada, con la finalidad de que los signos de posibles efectos tóxicos o reacciones adversas (en particular diarrea) puedan detectarse y tratarse rápidamente. (Ver 4.2 “Posología y forma de administración”).

Tomudex debe administrarse con precaución en pacientes con función deprimida de la médula ósea, estado general deteriorado o sometidos previamente a radioterapia.

Los pacientes de edad avanzada son más vulnerables a los efectos tóxicos de TOMUDEX. Como la función renal tiende a deteriorarse con la edad y la eliminación plasmática de raltitrexed disminuye con dicho deterioro, hay riesgo de acumulación de este compuesto en pacientes de edad avanzada. Hay que extremar la atención para asegurar una adecuada vigilancia de las reacciones adversas, en especial de los signos de toxicidad gastrointestinal (diarrea o mucositis) y de mielosupresión (neutropenia, trombocitopenia, infección) y reducir la dosis o retrasar la administración si se considera apropiado.

Una proporción de TOMUDEX se excreta en las heces (ver 5.2 “Propiedades farmacocinéticas”) por lo tanto, se deberá tratar con precaución a los pacientes con alteración hepática leve a moderada.

No se recomienda la administración de TOMUDEX en pacientes con alteración hepática grave.

Se recomienda evitar el embarazo durante el tratamiento y durante al menos 6 meses después de haber finalizado el tratamiento si un miembro de la pareja está recibiendo TOMUDEX. (Ver 4.6 “Embarazo y lactancia”).

TOMUDEX es un agente citotóxico y deberá manipularse según los procedimientos normales adoptados para tales agentes. (Ver 6.6 “Instrucciones de uso/manipulación”).

#### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han realizado estudios clínicos específicos de interacción entre fármacos.

Leucovorina (ácido folínico), ácido fólico o preparaciones vitamínicas conteniendo estos agentes, no deben ser administradas inmediatamente antes o durante el tratamiento con TOMUDEX, ya que, pueden interferir con su acción.

Actualmente, están en marcha ensayos clínicos que evalúan el empleo de TOMUDEX en combinación con otras terapias antitumorales.

TOMUDEX presenta una unión a proteínas del 93% y aunque posee un potencial para interferir con fármacos de unión a proteínas similarmente alto, no se ha observado “in vitro” interacción de desplazamiento con warfarina. Hay datos que sugieren que la secreción tubular activa puede contribuir a la excreción renal de raltitrexed, indicando una potencial interacción con otros fármacos secretados activamente, tales como anti-inflamatorios no esteroides (AINEs). Sin embargo, una revisión de la base de datos de seguridad de los ensayos clínicos no reveló evidencia de interacción clínicamente significativa en pacientes tratados con TOMUDEX, los cuales también recibieron concomitantemente AINEs, warfarina y otros fármacos prescritos habitualmente.

#### **4.6. Embarazo y lactancia**

##### *Embarazo*

El embarazo debe ser evitado si un miembro de la pareja está en tratamiento con TOMUDEX; igualmente, se recomienda evitar el embarazo durante al menos 6 meses después de haber finalizado dicho tratamiento.

TOMUDEX no debe ser administrado durante el embarazo, ni en mujeres que puedan llegar a estar embarazadas durante el tratamiento con este fármaco (ver 5.3 “Datos pre-clínicos de seguridad”).

##### *Lactancia*

Antes de iniciar el tratamiento con TOMUDEX deberá descartarse la existencia de embarazo. TOMUDEX no deberá administrarse en período de lactancia.

##### *Fertilidad*

Los estudios de fertilidad en ratas indican que raltitrexed puede provocar una disminución de la fertilidad masculina. La fertilidad volvió a ser normal 3 meses después del final de la administración.

#### 4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria

Después de la infusión de TOMUDEX se puede presentar malestar o astenia y la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria puede estar alterada mientras permanecen tales síntomas.

#### 4.8. Reacciones adversas

Al igual que con otros fármacos citotóxicos, TOMUDEX puede estar asociado con ciertas reacciones adversas, incluyendo principalmente efectos reversibles en el sistema hematopoyético, enzimas hepáticos y tracto gastro-intestinal.

En la tabla 2 se recogen los posible efectos adversos observados durante el tratamiento con TOMUDEX.

En este apartado, los efectos adversos se definen como sigue: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $\leq 1/10.000$ ); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

**Tabla 2:** Reacciones adversas al medicamento en pacientes tratados con TOMUDEX por carcinoma colorrectal avanzado, divididas por clase de órgano y frecuencia

Clase de órgano	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Celulitis
		Septicemia
		Síndrome pseudogripal
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Leucopenia (en particular neutropenia) <sup>a,b</sup>
		Anemia <sup>a</sup>
	Frecuentes	Trombocitopenia <sup>a,b</sup>
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Anorexia
	Frecuentes	Deshidratación
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea
		Hipertonía (normalmente, calambres musculares)
		Alteración del gusto
Trastornos oculares	Frecuentes	Conjuntivitis
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Náuseas <sup>c</sup>
		Diarrea <sup>d,e</sup>
		Vómitos <sup>c,e</sup>
		Estreñimiento
		Dolor abdominal
	Frecuentes	Estomatitis
		Dispepsia
		Ulceración de la boca
Frecuencia no conocida	Hemorragia gastrointestinal <sup>f,g</sup>	
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Hiperbilirrubinemia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Exantema
	Frecuentes	Alopecia
		Prurito
		Sudoración

**Tabla 2:** Reacciones adversas al medicamento en pacientes tratados con TOMUDEX por carcinoma colorrectal avanzado, divididas por clase de órgano y frecuencia

Clase de órgano	Frecuencia	Reacción adversa
	Poco frecuentes	Descamación
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Artralgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Astenia <sup>h</sup>
		Fiebre <sup>h</sup>
		Mucositis
	Frecuentes	Edema periférico
		Dolor
		Malestar
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Aumento de AST <sup>1</sup>
		Aumento de ALT <sup>1</sup>
	Frecuentes	Pérdida de peso
		Aumento de la fosfatasa alcalina

<sup>a</sup> La leucopenia (en particular la neutropenia), la anemia y la trombocitopenia, solas o combinadas, suelen ser leves o moderadas y ocurren habitualmente durante la primera o segunda semana posterior al tratamiento; la recuperación se produce en la tercera semana.

<sup>b</sup> Puede presentarse leucopenia grave (grado 3 o 4 de la OMS) (en particular neutropenia) y trombocitopenia de grado 4 de la OMS que pueden poner en peligro la vida o ser mortales, en especial si se asocian con signos de toxicidad gastrointestinal.

<sup>c</sup> Las náuseas y vómitos suelen ser leves (grados 1 y 2 de la OMS), se presentan por lo general durante la primera semana después de la administración de TOMUDEX y responden a los antieméticos.

<sup>d</sup> La diarrea suele ser leve o moderada (grado 1 o 2 de la OMS) y puede presentarse en cualquier momento después de la administración de TOMUDEX. No obstante, puede producirse diarrea grave (grado 3 o 4 de la OMS), que puede asociarse con supresión hematológica concurrente, en especial leucopenia (y en particular, neutropenia). Puede ser necesario interrumpir el tratamiento o reducir la dosis en función del grado de toxicidad (véase el apartado 4.2, Posología y forma de administración).

<sup>e</sup> La diarrea y los vómitos pueden ser graves y, si no se tratan, hay riesgo de deshidratación, hipovolemia y deterioro renal.

<sup>f</sup> Notificación espontánea.

<sup>g</sup> La hemorragia gastrointestinal puede asociarse con mucositis y/o trombocitopenia.

<sup>h</sup> La astenia y la fiebre suelen ser leves o moderadas después de la primera semana de administración de TOMUDEX, y son reversibles. Puede ocurrir astenia intensa, quizá asociada con malestar y síndrome pseudogripal.

<sup>i</sup> Los aumentos de AST y ALT son por lo general asintomáticos y autolimitados cuando no se asocian con progresión de la neoplasia subyacente.

#### ***Notificación de sospechas de reacciones adversas:***

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>

#### **4.9. Sobredosis**

No se dispone de antídoto clínicamente probado. En el caso de administración accidental o inadvertida de una sobredosis, los datos pre-clínicos consideran que se debe administrar leucovorina. Teniendo en cuenta la experiencia clínica con otros antifolatos, puede administrarse leucovorina por vía intravenosa a dosis de 25 mg/m<sup>2</sup>, cada 6 horas. Cuando el intervalo de tiempo entre la administración de TOMUDEX y de leucovorina aumenta, su efectividad en contrarrestar la toxicidad puede disminuir.

Las manifestaciones que se pueden esperar en caso de sobredosis, son probablemente una forma exagerada de las reacciones adversas previstas con este fármaco, por lo tanto, los pacientes deberán ser cuidadosamente monitorizados para detectar signos de toxicidad gastrointestinal y hematológica, debiéndose aplicar tratamiento sintomático y medidas generales de soporte para el tratamiento de dicha toxicidad.

### **5.- PROPIEDADES FARMACOLOGICAS**

#### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Raltitrexed es un análogo de folato que pertenece a la familia de los anti-metabolitos y presenta una actividad inhibitoria potente frente al enzima timidilato sintetasa (TS). En comparación con otros anti-metabolitos, tales como 5-fluorouracilo o metotrexato, raltitrexed actúa como un inhibidor directo y específico de la TS. TS es un enzima clave en la síntesis de “novo” de trifosfato de timidina (TTP), un nucleótido requerido exclusivamente para la síntesis del ácido desoxirribonucleico (ADN). La inhibición de la TS lleva a la fragmentación del ADN y a la muerte celular. Raltitrexed se transporta a las células vía un transportador de folato reducido (TFR) y es, posteriormente, poliglutamado de forma amplia por el enzima folil poliglutamato sintetasa (FPGS) a formas poliglutamato, las cuales se retienen en las células y son incluso inhibidores más potentes de la TS. La poliglutamación de raltitrexed incrementa la potencia inhibitoria de la TS y aumenta la duración de la inhibición de éste en las células, pudiendo mejorar la actividad anti-tumoral. La poliglutamación podría también contribuir a una mayor toxicidad debido a la retención del fármaco en los tejidos normales.

En los estudios clínicos, TOMUDEX a dosis intravenosa de 3 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas, ha demostrado actividad clínica anti-tumoral con un perfil de toxicidad aceptable en pacientes con cáncer colorrectal avanzado.

Se han llevado a cabo cuatro extensos ensayos clínicos con TOMUDEX en cáncer colorrectal avanzado. De los tres ensayos comparativos, dos no mostraron una diferencia estadística entre TOMUDEX y la combinación de 5FU+LV en cuanto a supervivencia, mientras que el otro sí mostró tal diferencia estadísticamente significativa en favor de dicha combinación. TOMUDEX, como un agente único, fue tan efectivo como la combinación de 5FU+LV en términos de tasa de respuesta objetiva en todos los ensayos.

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

Después de la administración intravenosa de 3,0 mg/m<sup>2</sup>, el perfil concentración-tiempo fue trifásico: las concentraciones máximas, halladas al final de la infusión, fueron seguidas de un descenso inicial rápido de la concentración, que fue seguido por una fase de eliminación lenta. Los parámetros farmacocinéticos clave se presentan a continuación:

Resumen de los parámetros farmacocinéticos medios en pacientes a los que se administró 3,0 mg/m<sup>2</sup> de raltitrexed por infusión intravenosa

C <sub>max</sub> (ng/ml)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng.h/ml)	CL (ml/min)	CL <sub>r</sub> (ml/min)	V <sub>ss</sub> (l)	t <sub>1/2β</sub> (h)	t <sub>1/2γ</sub> (h)
656	1856	51,6	25,1	548	1,79	198

Claves:

C<sub>max</sub>: Concentración plasmática máxima  
plasmática-tiempo

CL: Aclaramiento

V<sub>ss</sub>: Volumen de distribución en estado de equilibrio

t<sub>1/2γ</sub>: Vida media terminal

AUC: Area bajo la curva de concentración

CL<sub>r</sub>: Aclaramiento renal

t<sub>1/2β</sub>: Vida media de la segunda fase

Las concentraciones máximas de raltitrexed aumentaron linealmente con la dosis, en el rango de dosis clínicas examinadas.

Durante la administración repetida, a intervalos de 3 semanas, no se produjo acumulación plasmática de raltitrexed, clínicamente significativa, en pacientes con función renal normal.

Además de la poliglutamación intracelular esperada, raltitrexed se excretó inalterado, principalmente en la orina (aproximadamente 50%). Igualmente raltitrexed se excreta en las heces con aproximadamente el 15% de la dosis radioactiva, y su eliminación se realiza durante un período de 10 días. En el ensayo de [<sup>14</sup>C]-Raltitrexed aproximadamente la mitad del radiomarcado no se recuperó durante el transcurso del estudio, lo cual sugiere que una proporción de la dosis de raltitrexed se retiene en los tejidos, quizás como poliglutamatos de raltitrexed, más allá del final del período de determinación (29 días). Los niveles traza del fármaco radiomarcado se detectaron en hematíes el día 29.

La farmacocinética de raltitrexed fue independiente de la edad y del sexo. La farmacocinética de este fármaco no ha sido evaluada en niños. La alteración hepática leve a moderada da lugar a una escasa reducción del aclaramiento plasmático (inferior al 25%). La alteración renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina de 25 a 65 ml/min) llevó a una reducción significativa (aproximadamente del 50%) del aclaramiento plasmático de raltitrexed.

## 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios de tolerancia perivascular en animales no revelaron ninguna reacción irritativa significativa.

Toxicidad aguda: Los valores de DL<sub>50</sub> aproximados para ratón y rata fueron 875-1249 mg/kg y >500 mg/kg, respectivamente. En ratón, niveles de 750 mg/kg y superiores causaron muertes por intoxicación general.

Toxicidad crónica: En estudios de dosis continua durante 1 mes e intermitente durante 6 meses en rata, la toxicidad se relacionó totalmente con la naturaleza citotóxica del fármaco.



Los órganos diana principales fueron el tracto gastro-intestinal, la médula ósea y los testículos. En estudios similares en perro, con niveles de dosis acumulativas semejantes a los utilizados clínicamente, se produjeron sólo cambios relacionados farmacológicamente con proliferación tisular. Los órganos diana en perro fueron, no obstante, similares a los de rata.

Mutagenicidad: TOMUDEX no fue mutagénico en el test de Ames ni en tests suplementarios empleando E. Coli o células ováricas de hámster chino. TOMUDEX causó incrementos de los niveles de daño cromosómico en un ensayo “in vitro” de linfocitos humanos. Este efecto fue disminuido mediante la adición de timidina, lo que confirmó que se debe a la naturaleza anti-metabolito del fármaco. En un estudio de micronúcleos “in vivo” en rata, se observó que a niveles de dosis citotóxicas, TOMUDEX es capaz de causar daño cromosómico en la médula ósea.

Toxicología reproductiva: Los estudios de fertilidad en rata indicaron que TOMUDEX puede causar alteración de la fertilidad de los machos, volviendo ésta a la normalidad tres meses después de la supresión del fármaco. TOMUDEX causó anomalías fetales y embrio-letalidad en ratas preñadas.

Carcinogenicidad: El potencial carcinogénico de TOMUDEX no se ha evaluado.

## **6.- DATOS FARMACEUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Manitol, Fosfato sódico dibásico (heptahidrato) e Hidróxido sódico.

### **6.2. Incompatibilidades**

Actualmente no hay información sobre incompatibilidades y, por lo tanto, TOMUDEX no deberá ser mezclado con ningún otro fármaco.

### **6.3. Período de validez**

La caducidad de TOMUDEX es de 3 años.

Una vez reconstituido, TOMUDEX es químicamente estable durante 24 horas a 25°C, expuesto a la luz ambiental. Para recomendaciones de almacenamiento ver 6.6 “Instrucciones de uso/manipulación”,

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No almacenar por encima de 25°C. Mantener el envase en su estuche.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

TOMUDEX: Un vial conteniendo 2 mg de raltitrexed.

La naturaleza del envase es: Vial de vidrio claro, neutro Tipo I, con un tapón de goma de bromobutilo y una cápsula de aluminio con una cubierta “flip-off” de plástico.

El vial se acondiciona en un estuche individual para proporcionar protección del producto frente a la luz.

## **6.6. Instrucciones de uso/manipulación**

Cada vial, conteniendo 2 mg de raltitrexed, debe ser reconstituido con 4 ml de agua estéril para inyección con la finalidad de proporcionar una solución de 0,5 mg/ml de raltitrexed. La dosis apropiada de la solución se prepara diluyendo en 50-250 ml de cloruro sódico al 0,9% o de glucosa al 5% (dextrosa) y se administra por infusión intravenosa corta durante un período de 15 minutos.

TOMUDEX o las soluciones especificadas para la reconstitución o dilución no contienen agentes bacteriostáticos ni conservantes, por tanto, TOMUDEX debe ser reconstituido y diluido bajo condiciones asépticas, recomendándose que las soluciones de TOMUDEX se empleen tan pronto como sea posible. La solución reconstituida de TOMUDEX debe almacenarse bajo refrigeración (2°-8°C) durante un período de hasta 24 horas.

De acuerdo con las normas establecidas, cuando TOMUDEX se diluye en solución de cloruro sódico al 0,9% o glucosa al 5% (dextrosa), se recomienda administrar la solución reconstituida tan pronto como sea posible. La solución reconstituida debe ser utilizada completamente o desecharse en un plazo de 24 horas tras la reconstitución de la inyección intravenosa de TOMUDEX.

Las soluciones reconstituidas y diluidas no necesitan ser protegidas de la luz.

No almacenar, viales utilizados parcialmente o soluciones reconstituidas, para futuras administraciones. Cualquier inyección no empleada o solución reconstituida deberá desecharse, tal y como se recomienda para productos citotóxicos.

La inyección de TOMUDEX deberá ser reconstituida, por personal entrenado, en un área designada para la reconstitución de productos citotóxicos. Las preparaciones citotóxicas tales como TOMUDEX no deben ser manipuladas por mujeres embarazadas.

La reconstitución deberá ser realizada normalmente en un área (instalación separada) con extracción, por ejemplo, cabina de flujo laminar, y las superficies de trabajo deben estar protegidas con papel desechable, absorbente y con reverso de plástico.

Se deberá utilizar vestimenta de protección adecuada, incluyendo guantes quirúrgicos habituales, desechables y gafas. En caso de contacto con la piel, lavar inmediata y meticulosamente con agua, y en caso de salpicadura en los ojos lavar con agua limpia, durante al menos 10 minutos, separando los párpados y consultar con un médico.

Si se derrama, deberá limpiarse empleando procedimientos estándares.

El material de desecho debe ser eliminado por incineración, de acuerdo con lo establecido para la manipulación de agentes citotóxicos.

## **7.- TITULAR DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

HOSPIRA INVICTA, S.A.  
Avda. de Europa 20-B  
Parque Empresarial La Moraleja  
28108 Alcobendas (Madrid)

## **8.- NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

61.452

**9.- FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

1 Marzo 1997

**10.- FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Febrero 2016