

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tomudex, 2 mg, Pó para solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco de Tomudex contém 2 mg de raltitrexedo.

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Cada frasco contém 0,26 mg de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para solução injetável.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tomudex está indicado no tratamento paliativo do cancro colorretal avançado.

O Tomudex em associação com cisplatina ou oxaliplatina está indicado no tratamento de quimioterapia em doentes não previamente tratados com mesotelioma pleural maligno inoperável.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Adultos

A dose de Tomudex é calculada conforme a área da superfície corporal. A dose recomendada é 3 mg/m², administrada por via intravenosa (IV), numa perfusão única de 50 a 250 ml, em solução de cloreto de sódio a 0.9%, ou em solução a 5% de dextrose (glucose). Recomenda-se que a perfusão seja administrada durante 15 minutos. Não deverão ser misturados outros medicamentos com Tomudex, no mesmo recipiente de perfusão. Na ausência de toxicidade, o tratamento poderá ser repetido todas as 3 semanas.

O escalonamento de doses superiores a 3 mg/m² não é recomendado, uma vez que doses mais elevadas foram associadas a um aumento da incidência de toxicidade perigosa para a vida ou fatal.

Antes do início do tratamento e antes de qualquer tratamento subsequente dever-se-á efetuar contagens completas dos elementos figurados do sangue (incluindo uma contagem diferencial e plaquetas) e medições dos valores das aminotransferases hepáticas, bilirrubina e creatinina séricas. As contagens totais dos glóbulos brancos deverão ser superiores a 4.000/mm³, as de neutrófilos superiores a 2.000/mm³ e as de plaquetas superiores a 100.000/mm³ antes do tratamento. Caso surja toxicidade, a dose posterior deverá ser suspensa até que os sinais de toxicidade regredam. Em particular, os sinais de toxicidade gastrointestinal (diarreia ou mucosite) e de toxicidade hematológica (neutropenia ou trombocitopenia) deverão ter sido completamente resolvidos antes da prescrição de um tratamento subsequente. Doentes que tenham desenvolvido sinais de toxicidade gastrointestinal, deverão efetuar hemogramas com contagem de plaquetas, pelo menos 1 vez por semana, com o fim de controlar quaisquer sinais de toxicidade hematológica.

Com base no grau pior de toxicidade gastrointestinal e hematológica observado no tratamento anterior e desde que tal toxicidade tenha sido completamente ultrapassada, recomendam-se as seguintes reduções da dose de Tomudex no tratamento subsequente:

25% de redução na dose - Em doentes com grau 3 de toxicidade hematológica, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) (neutropenia ou trombocitopenia) ou grau 2 de toxicidade gastrointestinal, segundo a OMS (diarreia ou mucosite).

50% de redução na dose: Em doentes com grau 4 de toxicidade hematológica, segundo a OMS (neutropenia ou trombocitopenia) ou grau 3 de toxicidade gastrointestinal, segundo a OMS (diarreia ou mucosite).

Uma vez feita a redução da dose, todas as doses subsequentes deverão ser administradas segundo o mesmo critério.

O tratamento com Tomudex deverá ser suspenso caso se observe toxicidade gastrointestinal do grau 4, segundo a OMS (diarreia ou mucosite) ou na eventualidade de toxicidade gastrointestinal, do grau 3, associada a uma toxicidade hematológica, do grau 4. Doentes que apresentem tal toxicidade deverão receber tratamento imediato de suporte, incluindo hidratação IV e controlo da função da medula óssea. Adicionalmente, os dados pré-clínicos sugerem que deve ser tida em consideração a administração de leucovorina (ácido folínico). A experiência clínica com outros antifolatos sugere que deve ser administrada leucovorina nas doses de 25 mg/m² IV todas as 6 horas até o desaparecimento dos sintomas. Não se recomenda a administração posterior de Tomudex nestes doentes.

É essencial que haja adesão ao esquema de redução da dose, dado que o potencial para colocar a vida em perigo ou de toxicidade fatal aumentam se a dose não for reduzida ou se não se parar o tratamento conforme apropriado.

Tomudex em associação com cisplatina

Quando utilizado em associação com Tomudex, a cisplatina deve ser administrada após cada perfusão de Tomudex. A dose recomendada de cisplatina é 80 mg/m² administrada por perfusão intravenosa durante 1-2 horas. Na eventualidade de toxicidade, a próxima dose a ser administrada deve ser suspensa até que os sinais de efeitos de toxicidade desapareçam, tal como com o Tomudex. Os doentes devem receber hidratação apropriada antes e depois de receber cisplatina e podem precisar de terapia antiemética. Para estas e outras recomendações sobre a posologia e

métodos de administração da cisplatina, consultar o Resumo das Características do Medicamento deste medicamento.

Tomudex em associação com oxaliplatina

Quando utilizada em associação ao Tomudex, a oxaliplatina deve ser administrada 45 minutos após cada perfusão de Tomudex. A dose recomendada de oxaliplatina é de 130 mg/m² em perfusão intravenosa durante 2 horas. Na eventualidade de toxicidade, a próxima dose a ser administrada deve ser suspensa até que os sinais de efeitos de toxicidade desapareçam, tal como com o Tomudex. Em particular, disestesia/parestesia ou vômitos devem cessar antes de começar o tratamento subsequente. Com base no pior grau de toxicidade observado em tratamentos anteriores, e partindo do princípio que tal toxicidade foi completamente resolvida, são recomendadas as seguintes reduções de dose de oxaliplatina para tratamentos subsequentes:

25% de redução da dose: os doentes com diarreia de grau 3 da OMS, vômitos recorrentes de grau 3 da OMS, apesar de terapia antiemética adequada, toxicidade hematológica de grau 3 ou 4 da OMS, disestesia/parestesia associada a dor ou deficiência funcional durando mais de 7 dias (e mais uma redução da dose de 80 mg/m² se voltar) ou disestesia/parestesia sem dor ou deficiência funcional persistindo até ao ciclo seguinte.

50% de redução de dose: em doentes com vômitos recorrentes de grau 4 da OMS, apesar de terapia antiemética adequada.

Uma vez que se reduz a dose, todas as doses subsequentes devem ser administradas em dose reduzida.

Para doentes que desenvolvem disestesia laringofaríngea grave durante, ou dentro das horas, após administração por perfusão de oxaliplatina, a próxima perfusão de oxaliplatina deve ser administrada durante 6 horas.

O tratamento com oxaliplatina deve ser suspensa na eventualidade de qualquer toxicidade gastrointestinal de grau 4 da OMS (diarreia ou mucosite) ou disestesia/parestesia com dor ou deficiência funcional persistindo até ao ciclo seguinte.

Para outras recomendações sobre a posologia e método de administração de oxaliplatina, consultar o Resumo das Características do Medicamento deste produto.

Idosos

Dosagem e administração como para os adultos. No entanto, Tomudex deverá ser usado com precaução em doentes idosos (ver secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Tomudex nesta população não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Compromisso renal

Para doentes com valores anormais de creatinina sérica, antes do primeiro tratamento ou após qualquer tratamento subsequente, a depuração da creatinina deverá ser feita ou calculada. Em doentes com valores normais de creatinina sérica deve ser seguido o mesmo procedimento quando os valores de creatinina sérica não se correlacionem bem com os valores de depuração,

devido a fatores como idade ou perda de peso. Se a depuração da creatinina for de ≤ 65 ml/min, recomendam-se as seguintes modificações da dose:

Modificação da dose na presença de compromisso renal

Depuração da Creatinina	Dose como % de 3,0 mg/m ²	Intervalo de dosagem
> 65 ml/min	Dose total	de 3 em 3 semanas
55 - 65 ml/min	75 %	de 4 em 4 semanas
25 - 54 ml/min	50 %	de 4 em 4 semanas
< 25 ml/min	Sem terapêutica	Não aplicável

Ver secção 4.3. Contraindicações na utilização em doentes com compromisso renal grave.

Compromisso hepático

Não é necessário fazer qualquer ajuste de dose nos doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado. No entanto, dada a proporção de fármaco que é excretada por via fecal (ver secção 5.2 Propriedades farmacocinéticas), os doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado devem ser tratados com precaução (ver secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização). Tomudex ainda não foi estudado em doentes com compromisso hepático grave, icterícia ou em doentes com descompensação hepática, e o seu uso nestes de doentes não é recomendado.

Modo de administração

Para instruções de reconstituição e diluição do produto antes da administração, ver secção 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento.

4.3 Contraindicações

Tomudex está contraíndicado:

- na hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- em mulheres grávidas, mulheres que poderão vir a engravidar durante o tratamento ou mulheres que estão a amamentar. A gravidez deverá ser um critério de exclusão antes de se iniciar o tratamento com Tomudex (ver secção 4.6 Gravidez e aleitamento).
- em doentes com compromisso renal grave (depuração de creatinina <25 ml/min).
- na administração concomitante com leucovorina (ácido folínico), ácido fólico ou preparações vitamínicas contendo estas substâncias.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Tomudex tem de ser administrado apenas por, ou sob a vigilância de um médico com experiência de utilização de quimioterapia no tratamento do cancro, e no controlo dos efeitos tóxicos da quimioterapia. Doentes que estejam a fazer esta terapêutica deverão ser vigiados cuidadosamente por forma a que os sinais eventuais de efeitos tóxicos ou as reações adversas (particularmente diarreia) possam ser detetados e tratados prontamente (ver secção 4.2. Posologia e modo de administração).

Devem ser tomadas precauções em doentes com depressão da medula óssea, condição física geral fraca ou radioterapia anterior.

Os doentes idosos são mais vulneráveis aos efeitos tóxicos de Tomudex. Uma vez que a função renal tende a diminuir com a idade e a depuração plasmática de raltitrexedo está reduzida em caso de compromisso da função renal, existe uma tendência de acumulação de raltitrexedo em doentes idosos. Deverão ser tomados cuidados extremos para assegurar uma adequada monitorização de reações adversas, em especial sinais de toxicidade gastrointestinal (diarreia ou mucosite) e mielossupressão (neutropenia, trombocitopenia, infeção), sendo que a dose deve ser reduzida e/ou adiada, conforme o mais apropriado.

Uma proporção de Tomudex é excretada por via fecal (ver secção 5.2. Propriedades farmacocinéticas). Assim, os doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado devem ser tratados com precaução.

Não é recomendado o tratamento com Tomudex em doentes com compromisso hepático grave.

A gravidez deve ser evitada durante o tratamento e, pelo menos, nos 6 meses seguintes ao fim do tratamento se algum dos parceiros estiver a receber Tomudex (ver também secção 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento).

Tomudex é um agente citotóxico e deverá ser manipulado de acordo com os procedimentos normais adotados para este tipo de agentes (ver secção 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento).

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por frasco para injetáveis, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação.

A leucovorina (ácido folínico), o ácido fólico ou as preparações vitamínicas contendo estas substâncias não deverão ser dados imediatamente antes ou durante a administração de Tomudex, dado que poderão interferir com a sua ação.

Tomudex liga-se às proteínas em 93% e, apesar de existir uma potencial interação com medicamentos que se liguem de forma semelhante às proteínas, não se observaram interações *in vitro* com a varfarina. Os dados sugerem que a secreção tubular ativa poderá contribuir para a excreção renal de raltitrexedo, indicando a potencial interação com outros medicamentos secretados ativamente, tais como anti-inflamatórios não esteroides (AINEs). No entanto, uma revisão da base de dados do estudo clínico sobre a segurança não revelou nenhuma evidência de interação clinicamente significativa em doentes tratados com Tomudex que também receberam concomitantemente AINEs, varfarina e outros medicamentos normalmente prescritos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A gravidez deverá ser evitada se algum dos parceiros está a receber Tomudex. É também recomendado que a conceção seja evitada no mínimo 6 meses após a cessação do tratamento.

Tomudex é contraindicado durante a gravidez ou em mulheres que possam engravidar durante o tratamento. A gravidez deverá ser excluída antes do tratamento com Tomudex ser iniciado (ver secção 4.3 Contraindicações).

Amamentação

Tomudex é contraindicado em mulheres que estejam a amamentar (ver secção 4.3 Contraindicações).

Fertilidade

Estudos de fertilidade em ratos indicam que o raltitrexedo pode causar compromisso da fertilidade masculina. A fertilidade voltou ao normal 3 meses após a interrupção da dose.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Tomudex poderá causar mal-estar ou astenia após a perfusão e, a capacidade de condução/utilização de máquinas poderá diminuir enquanto estes sintomas permanecerem.

4.8 Efeitos indesejáveis

Assim como com outros medicamentos citotóxicos, Tomudex poderá ser associado com certas reações adversas. Estas consistem principalmente em efeitos reversíveis no sistema hematopoiético, enzimas hepáticas e trato gastrointestinal. A tabela 1 apresenta as possíveis reações adversas que ocorrem no tratamento com Tomudex.

Nesta secção os efeitos indesejáveis são definidos da seguinte forma: Muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $\leq 1/100$); raros ($\geq 1/10000$ a $\leq 1/1000$); muito raros ($\leq 1/10000$), desconhecidos (não podem ser calculados a partir dos dados disponíveis).

Tabela 1 – Reações adversas em doentes tratados com Tomudex para o carcinoma colorretal avançado, por Classe de Sistema de Órgãos e frequência

Classe de Sistema de Órgãos	Frequência	Reações adversas
Infeções e infestações	Frequentes	Celulite Sépsis Síndrome gripal
Doenças do sangue e do sistema linfático	Muito frequentes	Leucopenia (neutropenia em particular) a) b) Anemia a)
	Frequentes	Trombocitopenia a) b)
Doenças do metabolismo e da nutrição	Muito frequentes	Anorexia
	Frequentes	Desidratação
Doenças do sistema nervoso	Frequentes	Cefaleia Hipertonia (geralmente câibras musculares) Alteração do paladar

Classe de Sistema de Órgãos	Frequência	Reações adversas
Afeções oculares	Frequentes	Conjuntivite
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Náuseas c) Diarreia d) e) Vómitos c) e)

		Obstipação Dor abdominal
	Frequentes	Estomatite Dispepsia Ulceração da boca
	Frequência desconhecida	Hemorragia gastrointestinal f) g)
Afeções hepatobiliares	Frequentes	Hiperbilirrubinemia
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Muito frequentes	Erupção cutânea
	Frequentes	Alopecia Prurido Sudação
	Pouco frequentes	Descamação
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Frequentes	Atralgia
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Astenia h) Febre h) Mucosite
	Frequentes	Edema periférico Dor Mal-estar
Exames complementares de diagnóstico	Muito frequentes	AST aumentada i) ALT aumentada i)
	Frequentes	Perda de peso Fosfatase alcalina aumentada

a) A leucopenia (em particular, a neutropenia), a anemia e a trombocitopenia, isoladamente ou em associação, são geralmente ligeiros a moderados e ocorrem na primeira ou na segunda semana após o tratamento verificando-se uma recuperação na terceira semana.

b) Poderão ocorrer leucopenia (particularmente neutropenia) grave (Graus OMS 3 e 4) e trombocitopenia de grau 4, segundo a classificação da OMS, que podem constituir perigo de vida ou ser fatais, se associados a sinais de toxicidade gastrointestinal.

c) As náuseas e vômitos são geralmente ligeiros (Graus OMS 1 e 2), ocorrem usualmente na primeira semana após a administração de Tomudex, e são controlados com antieméticos.

d) A diarreia é geralmente ligeira a moderada (Graus OMS 1 e 2) e pode ocorrer em qualquer momento após a administração de Tomudex. No entanto, diarreia intensa (Graus OMS 3 e 4) poderá ocorrer, e poderá estar associada a uma supressão hematológica subjacente, em especial leucopenia (em particular, neutropenia). Poderá ser necessário interromper a terapêutica subsequente, ou reduzir a dose, de acordo com o grau de toxicidade (ver secção 4.2 Posologia e modo de administração).

e) A diarreia e os vômitos podem ser graves e, se não tratados podem levar a desidratação, hipovolemia e compromisso renal.

f) De notificações espontâneas

g) A hemorragia gastrointestinal pode estar associada com mucosite e/ou trombocitopenia.

h) A astenia e a febre foram geralmente ligeiras a moderadas após a primeira semana de administração de Tomudex e reversíveis. Astenia grave poderá ocorrer e estar associada a mal-estar e a uma síndrome gripal.

i) Os aumentos das aminotransferases AST e ALT são geralmente assintomáticos e autolimitados, quando não associados à progressão da neoplasia remanescente.

Tabela 2: Reações adversas ocorridas em doentes tratados com Tomudex em associação com cisplatina para o mesotelioma maligno da pleura avançado, por Classe de Sistema de Órgãos e Frequência

Classe de Sistema de Órgãos	Frequência	Reações adversas
Infeções e infestações	Muito frequentes	Infeção sem neutropenia
Doenças do sangue e do sistema linfático	Muito frequentes	Neutropenia
	Frequentes	Leucopenia
Doenças do metabolismo e da nutrição	Muito frequentes	Anorexia
	Frequentes	Desidratação
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Muito frequentes	Tosse Dispneia Dor no peito (não-cardíaca e não pleurítica) Dor pleurítica
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Cefaleia Tonturas Neuropatia sensorial
Afeções do ouvido e do labirinto	Muito frequentes	Zumbido
	Frequentes	Perda de audição
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Náuseas Vômitos Obstipação Diarreia Estomatite/faringite
	Frequentes	Dor abdominal Gastrite
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Muito frequentes	Alopecia
	Frequentes	Sudação Erupção cutânea/descamação
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Frequentes	Artralgia
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Cansaço Edema Febre sem neutropenia
	Frequentes	Perda de Peso

A maioria destes efeitos adversos foram de gravidade ligeira a moderada (grau 1 ou 2). As reações adversas de Grau 3 ou 4 que ocorrem em 5% ou mais dos doentes foram náuseas, vômitos, fadiga e dispneia.

As anormalidades laboratoriais de grau 3 ou 4 que ocorreram em 5% ou mais dos doentes foram neutropenia (16%) e leucopenia (7%).

Tabela 3: Reações adversas ocorridas em doentes tratados com Tomudex em associação com oxaliplatina para o mesotelioma maligno da pleura avançado, por Classe de Sistema de Órgãos e Frequência

Classe de Sistema de Órgãos	Frequência	Reações adversas
Doenças do sangue e do sistema linfático	Muito frequentes	Anemia Neutropenia Leucopenia Trombocitopenia
Doenças do metabolismo e da nutrição	Muito frequentes	Anorexia
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Parestesia Disestesia
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Náuseas Vómitos Diarreia Obstipação Dor abdominal
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequentes	Trismo
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Astenia Perda de Peso Febre
Exames complementares de diagnóstico	Muito frequentes	ALT aumentada AST aumentada

A maioria das reações adversas foram de gravidade ligeira a moderada (CTC Grau 1 ou 2). As reações adversas Grau 3 ou 4 que ocorreram em 5% ou mais dos doentes foram: astenia, anorexia, ALT aumentada, náuseas, neutropenia, leucopenia e diarreia.

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 de:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:
Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa
Tel: +351 21 798 73 73
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Não existe antídoto clinicamente disponível. No caso de ser efetuada inadvertida ou acidentalmente uma sobredosagem, dados pré-clínicos sugerem que deverá ser equacionada a possibilidade de administrar leucovorina. Com base na experiência clínica com outros antifolatos, a leucovorina poderá ser administrada na dose de 25 mg/m² IV de 6 em 6 horas. À medida que aumenta o intervalo de tempo entre a dose de Tomudex e a administração de leucovorina a eficácia desta em reverter a toxicidade do Tomudex poderá diminuir.

As manifestações esperadas em caso de sobredosagem deverão ser formas exageradas de reações adversas já conhecidas ao medicamento. Os doentes deverão ser cuidadosamente monitorizados tendo especial atenção à toxicidade gastrointestinal e hematológica. Deverão ser aplicados tratamento sintomático e medidas de suporte habitualmente utilizados nestas situações.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Classificação Farmacoterapêutica: 16.1.3 Medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores. Cítotoxicos. Antimetabolitos.
Código ATC: LO1BA03

Raltitrexedo é um análogo do folato, pertencente à família dos antimetabolitos e tem uma atividade inibitória potente contra a enzima timidilato sintetase (TS). Comparado a outros antimetabolitos tais como o 5-fluoruracilo ou metotrexato, Raltitrexedo atua como um direto e específico inibidor da TS que é uma enzima chave na síntese de novo da timidina trifosfatase (TTP), um nucleótido requerido exclusivamente para a síntese do ácido desoxirribonucleico (DNA). Inibidores da TS conduzem à fragmentação do DNA e à morte celular. Raltitrexedo é transportado até às células por um transportador do folato (RFC) e é então extensamente poliglutamizado pela enzima folil poliglutamato sintetase (FPGS) até à forma de poliglutamato, que é retida nas células e que é um inibidor ainda mais potente da TS. A poliglutamação do raltitrexedo aumenta a potência inibitória da TS e a duração da inibição da TS nas células que poderão aumentar a atividade antitumoral. A poliglutamação poderá também contribuir para aumentar a toxicidade devido à retenção do medicamento nos tecidos normais.

Em ensaios clínicos, os doentes com cancro colorretal avançado ou mesotelioma maligno, Tomudex (3 mg/m² IV, de três em três semanas) demonstrou clinicamente uma atividade antitumoral com um perfil de toxicidade aceitável.

Foram efetuados quatro grandes ensaios clínicos com Tomudex no tratamento do cancro colorretal avançado. Dos três ensaios comparativos, dois demonstraram não existir uma diferença estatística na sobrevida entre Tomudex e a associação 5-fluoruracilo + leucovorina, enquanto o

outro demonstrou uma diferença estatisticamente significativa a favor da associação 5-fluoruracilo + leucovorina. Em todos os estudos, o tempo de sobrevida para Tomudex variou entre 9,7 e 11,2 meses, enquanto o tempo de sobrevida para os doentes tratados com 5-fluoruracilo + leucovorina variou entre 10,2 e 12,7 meses. Tomudex usado isoladamente demonstrou eficácia idêntica à da associação 5-fluoruracilo + leucovorina em termos de taxa de resposta objetiva em todos os ensaios clínicos.

Foram efetuados dois ensaios clínicos com Tomudex em associação com o composto de platina no tratamento de doentes não previamente tratados para a quimioterapia com mesotelioma maligno. Nos ensaios de Fase III A, a sobrevivência total foi estatisticamente mais significativa com Tomudex e cisplatina do que, só com cisplatina, com uma taxa de resposta objetiva de 24%. No ensaio de Fase II, a taxa de resposta objetiva foi de 20%.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Após a administração IV de 3,0 mg/m², o perfil da concentração vs. tempo nos doentes foi trifásico: concentrações pico, encontradas no final da perfusão, foram seguidas por um rápido declínio inicial na concentração, a que se seguiu uma fase de eliminação lenta. Os parâmetros farmacocinéticos chave são apresentados a seguir:

Resumo dos parâmetros farmacocinéticos médios em doentes após administração de 3,0 mg/m² de raltitrexedo por perfusão intravenosa

C _{máx} (ng/ml)	AUC _{0-inf} (ng.h/ml)	CL (ml/min)	CL _r (ml/min)	V _{ss} (l)	t _{1/2β} (h)	t _{1/2γ} (h)
656	1856	51,6	25,1	548	1,79	198

Legenda:

C_{máx}: Concentração plasmática máxima

AUC: Área sob a curva de concentração plasmática - tempo

CL: Depuração

CL_r: Depuração renal

V_{ss}: Volume de distribuição no estado estacionário

t_{1/2β}: Semivida da segunda fase (β)

t_{1/2γ}: Semivida terminal

A concentração máxima de raltitrexedo aumenta linearmente com a dose ao longo dos valores da dose clínica estudada.

Durante a administração repetida a intervalos de três semanas, não houve acumulação clinicamente significativa de raltitrexedo no plasma de doentes com a função renal normal.

Para além da esperada poliglutamização intracelular, o raltitrexedo não foi metabolizado e foi excretado sem modificação, principalmente na urina. No estudo com [14C] - raltitrexedo aproximadamente metade dos marcadores radioativos não foi recuperado durante o período de estudo. Isto sugere que uma proporção da dose de raltitrexedo é retida nos tecidos, talvez como poliglutamatos de raltitrexedo, antes do final do período de recolha de dados (29 dias). Vestígios leves de marcadores radioativos foram detetados nos eritrócitos no dia 29.

A existência de compromisso hepático ligeiro a moderado não afeta a ação do raltitrexedo. Compromisso renal ligeiro a moderado (depuração da creatinina de 25 a 65 ml/min) implica uma redução significativa (aproximadamente 50%) da depuração plasmática do raltitrexedo.

A farmacocinética do raltitrexedo é independente da idade e sexo.
A farmacocinética em crianças ainda não foi bem avaliada.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A tolerância perivascular em estudos animais não revelou qualquer reação irritante significativa.

Toxicidade aguda

Os valores aproximados da DL50 para o ratinho e para o rato são 875-1249 mg/kg e >500 mg/kg respectivamente. No ratinho, níveis de 750 mg/kg e superiores causam a morte por intoxicação geral.

Toxicidade crônica

Em estudos de dosagem de um mês contínuo e de seis meses intermitentes em ratos, a toxicidade foi relacionada inteiramente com a natureza citotóxica do medicamento. Os principais órgãos alvo foram o trato gastrointestinal, medula óssea e os testículos. Em estudos semelhantes no cão, níveis de dose acumulada semelhantes aos usados clinicamente, apenas motivaram alterações relacionadas farmacologicamente com os tecidos proliferantes. Os órgãos alvo no cão foram em tudo semelhantes aos do rato.

Mutagenicidade

Tomudex não foi mutagênico no teste de Ames ou em testes suplementares usando E. Coli ou células do ovário de hamster chinês. Tomudex provoca um aumento das alterações cromossômicas num ensaio in vitro de linfócitos humanos. Este efeito foi melhorado pela adição de timidina, confirmando assim ser devido à natureza antimetabólica do medicamento. Num estudo in vivo, com micronúcleos usando ratos indicou-se que com níveis de dose citotóxica, Tomudex é capaz de causar alterações cromossômicas na medula óssea.

Toxicologia na reprodução

Estudos sobre a fertilidade em ratos indicam que Tomudex pode provocar compromisso na fertilidade do macho. A fertilidade volta ao normal três meses após cessar a terapêutica. Tomudex causa embriofetividade e anomalias fetais em fêmeas de rato grávidas.

Carcinogenicidade

O potencial carcinogênico de Tomudex não foi ainda avaliado.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Manitol

Fosfato de sódio dibásico hepta-hidratado

Hidróxido de sódio

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis fechado

3 anos

Solução reconstituída

Após reconstituição com água para preparações injetáveis, a solução reconstituída é quimicamente estável durante 24 horas a 25°C. A solução reconstituída não utilizada deverá ser eliminada.

A solução reconstituída deve ser utilizada assim que possível. Se não for utilizada imediatamente, as condições e os tempos de conservação serão da responsabilidade do utilizador.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C.

Conservar o produto na embalagem original. Proteger da luz.

Em relação às condições de conservação do medicamento reconstituído, ver secções 6.3 e 6.6.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Tomudex é acondicionado em frasco para injetáveis de vidro, transparente, neutro, do tipo I, com tampa de borracha bromobutílica e um selo de alumínio com uma cobertura plástica do tipo “flip-off”. Os frascos para injetáveis são colocados em embalagens de cartão individuais para proteger o produto da luz.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Cada frasco, contendo 2 mg de raltitrexedo, deverá ser reconstituído com 4 ml de água para preparações injetáveis, de modo a obter uma solução doseada a 0.5 mg/ml.

A dose apropriada de solução é diluída em 50 ml - 250 ml, quer de cloreto de sódio a 0.9%, ou de glucose (dextrose) a 5%, para uso injetável, e administrada, através de uma perfusão intravenosa curta, durante um período de 15 minutos.

Não existe qualquer agente conservante ou bacteriostático no Tomudex ou nas soluções especificadas para a reconstituição ou diluição. Tomudex deverá, portanto, ser reconstituído e diluído sobre condições de assepsia e recomenda-se que as soluções de Tomudex sejam utilizadas logo que possível. A solução de Tomudex reconstituída poderá ser conservada durante 24 horas (não guardar acima de 25°C).

De acordo com as diretrizes estabelecidas, quando o medicamento se apresenta diluído em solução de cloreto de sódio a 0,9% ou de glucose a 5% (dextrose), recomenda-se que a administração da solução misturada se inicie o mais rapidamente possível após a sua mistura. A solução misturada deverá ser completamente usada ou eliminada num prazo de 24 horas após a reconstituição do injetável intravenoso de Tomudex.

As soluções reconstituídas e diluídas não necessitam de ser protegidas da luz.

Os frascos ou soluções já reconstituídas e parcialmente usadas não deverão ser armazenadas e administradas a outros doentes.

Qualquer injetável ou solução reconstituída e não usada deverá ser eliminada de uma forma adequada para os citotóxicos.

Tomudex deverá ser reconstituído por pessoal qualificado e numa área designada para a reconstituição de agentes citotóxicos. Preparações citotóxicas tais como Tomudex não deverão ser manipuladas por mulheres grávidas.

A reconstituição deverá normalmente ser executada num local próprio com extração de ar, como por exemplo, numa câmara de fluxo de ar laminar, e as superfícies de trabalho deverão ser cobertas com material plástico e papel absorvente descartável.

Deverão ser usadas roupas de proteção apropriadas, incluindo óculos e luvas cirúrgicas descartáveis. Em caso de contacto com a pele, lavar imediatamente com água abundante. Para salpicos nos olhos lavar com água limpa, mantendo afastadas as pálpebras, pelo menos durante 10 minutos. Procurar um médico.

Qualquer derramamento do produto deverá ser limpo usando os procedimentos adotados.

O material usado deverá ser eliminado por incineração de uma forma adequada à manipulação de agentes citotóxicos.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Laboratórios Pfizer, Lda.
Lagoas Park, Edifício 10
2740-271 Porto Salvo
Portugal

8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº de registo: 3497484 - pó para solução injetável, 2 mg, frasco de vidro tipo I.

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

Data da primeira autorização: 10 de fevereiro de 2001
Data da última renovação: 10 de fevereiro de 2006

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

03/2022