

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tomudex, 2 mg, Pó para solução injectável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco de Tomudex contém 2 mg de raltitrexedo.

Excipientes:

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para solução injectável.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tomudex está indicado no tratamento paliativo do cancro colorectal 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

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

Adultos

Tomudex

A dose de Tomudex é calculada conforme a área da superfície corporal. A dose recomendada é 3 mg/m², administrada por via intravenosa, 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 fármacos 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 efectuar 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 ulterior deverá ser suspensa até que os sinais de toxicidade regridam. 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 efectuar 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 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 I.V. 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 anti-folatos sugere que deve ser administrada leucovorina nas doses de 25 mg/m² I.V. todas as 6 horas até o desaparecimento dos sintomas. Não se recomenda a administração ulterior 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.

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 anti-emética. Para estas e outras, recomendações sobre a posologia e

métodos de administração da Cisplatina, refira-se ao Resumo das Características do Medicamento deste medicamento.

Oxaliplatina

Quando utilizar 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, disastesia/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 anti emética adequada, toxicidade hematológica de grau 3 ou 4 da OMS, disastesia/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 disastesia/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 anti-emética adequada

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

Para doentes que desenvolvem disastesia 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 disastesia/parestesia com dor ou deficiência funcional persistindo até ao ciclo seguinte.

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

Doentes 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).

Doentes Pediátricos

Não existem indicações relevantes para a utilização de Tomudex.

O tipo de dispensa do medicamento para tratar o adenocarcinoma do cólon e recto aplica-se ao Tomudex.

Ao Tomudex foi concedida uma dispensa de produto-específico para o tratamento do mesotelioma da pleura para todos os subconjuntos da população pediátrica.

Insuficiência 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 factores 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 em presença de uma insuficiência 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. Contra-indicações em doentes com insuficiência renal grave

Insuficiência Hepática

Não é necessário fazer qualquer ajustamento na dosagem nos doentes com insuficiência hepática fraca a moderada. No entanto, dada a proporção de fármaco que é excretada por via fecal, (ver secção 5.2 Propriedades farmacodinâmicas) os doentes com insuficiência hepática ligeira a moderada devem ser tratados com precaução (ver secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização). Tomudex ainda não foi estudado em doentes com insuficiência hepática grave, icterícia ou em doentes com descompensação hepática, e o seu uso nestes de doentes não é recomendado.

4.3 Contra-Indicações

Tomudex não deverá ser usado na mulher grávida, na mulher que poderá vir a engravidar durante o tratamento ou na mulher que está 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).

Tomudex está contra-indicado em doentes com insuficiência renal grave.

É contra-indicada a administração de leucovorina (ácido folínico), ácido fólico ou de preparações vitamínicas contendo estes agentes, com Tomudex (ver secção 4.5 Interações medicamentosas e outras).

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 terapia deverão ser vigiados cuidadosamente por forma a que os sinais eventuais de efeitos tóxicos ou as reacções adversas (particularmente diarreia) possam ser detectados 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. Cuidados extremos deverão ser tomados para assegurar uma adequada monitorização de reacções adversas, em especial sinais de toxicidade gastrointestinal (diarreia ou mucosite).

Uma proporção de Tomudex é excretada por via fecal (ver secção 5.2. Propriedades Farmacocinéticas). Assim, os doentes com insuficiência hepática ligeira a moderada devem ser tratados com precaução.

O tratamento com Tomudex não é recomendado em doentes com insuficiência hepática.

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

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

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

Os estudos clínicos não encontraram evidência significativa de interacções farmacocinéticas entre o Raltitrexedo e a Oxaliplatina.

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

4.6 Gravidez e aleitamento

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

Tomudex não deverá ser usado durante a gravidez ou em mulheres que possam engravidar durante o tratamento (ver secção 5.3. Dados de segurança pré-clínica). A gravidez deverá ser excluída antes do tratamento com Tomudex ser iniciado. Tomudex não deverá ser administrado a mulheres que estejam a amamentar. (ver secção 4.3: Contra-Indicações)

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 fármacos citotóxicos, Tomudex poderá ser associado com certas reacções adversas. Estas consistem principalmente em efeitos reversíveis no sistema hematopoiético, enzimas hepáticas e tracto gastrointestinal. A tabela 1 apresenta as possíveis reacções adversas que ocorrem com o 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 – Reacções adversas do Tomudex por Classe de Sistema de Órgãos e frequência

| Classe de Sistema de Órgãos | Frequência | Reacções adversas |
|--|------------------|---|
| Infecções 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 | Dor de cabeça Hipertonia (geralmente câibras musculares) Alteração do paladar |

| Classe de Sistema de Órgãos | Frequência | Reacções adversas |
|---|-------------------------|--|
| Afecções 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) |
| Afecções hepatobiliares | Frequentes | Hiperbilirrubinémia |
| Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos | Muito Frequentes | Erupção cutânea |
| | Frequentes | Alopécia Prurido Sudação |

| | | |
|--|------------------|---|
| | Pouco frequentes | Descamação |
| Afecções 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 combinação, 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 anti-eméticos.

d) A diarreia é geralmente fraca 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, hipovolémia e insuficiência renal.

f) De relatórios espontâneos

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

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

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

Mesotelioma maligno da pleura (em associação com Cisplatina)

Nos doentes com mesotelioma maligno da pleura tratados com Tomudex e Cisplatina num ensaio clínico, as reacções adversas mais frequentes foram náusea (85%), vômitos (79%), fadiga (68%),

anorexia (52%) e obstipação (51%). Os efeitos adversos menos frequentes foram neuropatia sensorial (34%) tosse (26%), alopecia (24%), dispneia (22%), dor de peito não-cardíaca, não-pleurítica (20%), dor pleurítica (18%), dor de cabeça (18%), amigdalite/farangite (17%), zumbidos (17%), febre na ausência de neutropenia (15%), edema (12%), infecção sem neutropenia (12%), e tonturas/cabeça leve (11%). As reações adversas com uma incidência de 5 -10% são transpiração, dor abdominal, artralgia, gastrite, falta de audição, erupção cutânea/descamação e perda de peso.

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

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

Mesotelioma maligno da pleura (em associação com Oxaliplatina)

Nos doentes com mesotelioma da pleura maligno tratados com Tomudex e Oxaliplatina num ensaio clínico, as reações adversas mais frequentes foram astenia (75%), parestesia (71%), náusea (74%), perda de peso (64%), aumento da ALT (63%), vômitos (54%), anorexia (53%) e anemia (49%). Os efeitos adversos menos frequentes ($\geq 12,5\%$) foram parestesia distal (42%) neutropenia (35%), leucopenia (33%), diarreia (29%), febre (28%), obstipação (26%), aumento da AST (25%), trombocitopenia (24%), espasmos maxilar (18%), disastesia (15%) e dor abdominal (13%). As reações adversas com uma incidência de 5 -10% são transpiração, dor abdominal, artralgia, gastrite, falta de audição, erupção cutânea/descamação e perda de peso.

A maioria destes efeitos adversos foram de gravidade ligeira a moderada (grau 1 ou 2) e os únicos efeitos que ocorrem em grau 3 ou 4 em 5% ou mais dos doentes foram astenia, anorexia, aumento do ALT, náuseas, neutropenia, leucopenia e diarreia.

4.9 Sobredosagem

Não existe antídoto clinicamente disponível. No caso de ser efectuada 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 i.v. 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 fármaco. Os doentes deverão ser cuidadosamente monitorizados tendo especial atenção à toxicidade gastrointestinal e hematológica. Tratamento sintomático e medidas de suporte habitualmente utilizados nestas situações deverão ser aplicados.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Classificação Farmacoterapêutica: 16.1.3 Medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores. Citotóxicos. Antimetabolitos.

Código ATC: LO1BA03

Raltitrexedo é um análogo do folato, pertencente à família dos anti-metabolitos e tem uma actividade inibitória potente contra a enzima timidilato sintetase (TS). Comparado a outros anti-metabolitos tais como o 5-fluor-uracilo ou metotrexato, Raltitrexedo actua como um directo 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 desoxiribonucleico (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 actividade anti-tumoral. A poliglutamação poderá também contribuir para aumentar a toxicidade devido à retenção do fármaco nos tecidos normais.

Em ensaios clínicos, os doentes com cancro colo-rectal avançado ou mesotelioma maligno, Tomudex (3 mg/m² i.v., de três em três semanas) demonstrou clinicamente uma actividade antitumoral com um perfil de toxicidade aceitável.

Foram efectuados quatro grandes ensaios clínicos com Tomudex no tratamento do cancro colorectal 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-FU+LV. 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-FU+LV variou entre 10,2 e 12,7 meses. Tomudex usado isoladamente demonstrou eficácia idêntica à da associação 5-Fluoruracilo e Leucovorina em termos de taxa de resposta objectiva em todos os ensaios clínicos.

Foram efectuados 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 objectiva de 24%. No ensaio de Fase II, a taxa de resposta objectiva foi de 20%.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Após a administração i.v. 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

| Cmáx (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:

Cmáx: Concentração plasmática máxima

AUC: Área sob a curva de concentração plasmática - tempo

Cl: Depuração

Clr: Depuração renal

Vss: Volume de distribuição no estado estacionário

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

t_{1/2γ}: Semi vida 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 radioactivos 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 radioactivos foram detectados nos eritrócitos no dia 29.

A existência de insuficiência hepática ligeira a moderada não afecta a acção do raltitrexedo. Insuficiência renal fraca a moderada (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 reacção 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 crónica

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 fármaco. Os principais órgãos alvo foram o tracto 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 mutagénico no teste de Ames ou em testes suplementares usando E. Coli ou células do ovário de hamster chinês. Tomudex provoca um aumento das alterações cromossómicas num ensaio in vitro de linfocitos humanos. Este efeito foi melhorado pela adição de timidina, confirmando assim ser devido à natureza anti-metabólica do fármaco. Num estudo in vivo, com micronúcleos usando ratos indicou-se que com níveis de dose citotóxica, Tomudex é capaz de causar alterações cromossómicas na medula óssea.

Toxicologia na reprodução

Estudos sobre a fertilidade em ratos indicam que Tomudex pode provocar insuficiência 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 carcinogénico 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

Presentemente, não existe informação sobre incompatibilidades e, portanto, Tomudex não deverá ser misturado com nenhum outro fármaco.

6.3 Prazo de validade

O prazo de validade de Tomudex é 3 anos. Uma vez reconstituído, Tomudex é quimicamente estável durante 24 horas a 25° C, quando exposto à luz (para recomendações ver secção 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento).

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C. Manter o produto na embalagem original. Proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Tomudex é acondicionado em frasco de vidro de 5 ml, 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 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 estéril para injetáveis, de modo a obter uma solução doseada a 0.5 mg/ml.

A dose apropriada de solução é diluída em 50 - 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 assépsia e recomenda-se que as soluções de Tomudex sejam utilizadas

logo que possível. A solução de Tomudex reconstituída poderá ser armazenada em local refrigerado (entre 2 e 8° C) até 24 horas.

De acordo com as directrizes estabelecidas, quando o fármaco 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 injectável 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 injectável 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 extracção 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 protecção 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 adoptados.

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, Edificio 10
2740-271 Porto Salvo
Portugal

8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº de registo: 3497484 - pó para solução injectável, 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: 28 de Outubro de 2005

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

10/2017