ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tomudex 2 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Durchstechflasche enthält 2 mg Raltitrexed.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Durchstechflasche, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weißes bis cremefarbenes Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung.
pH- Wert nach Rekonstitution in Wasser: 6,9 – 7,9

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Tomudex wird angewendet bei Erwachsenen (ab 18 Jahren) zur palliativen Behandlung von fortgeschrittenem Kolon- und Rektumkarzinom.
Tomudex bietet vor allem eine Alternative in Fällen, bei denen die Behandlung mit 5-Fluorouracil und Folinsäure nicht erwünscht ist oder nicht geeignet erscheint.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung.
Die Anwendung von Tomudex sollte auf medizinische Einrichtungen, die auf die Anwendung von Chemotherapien mit Zytostatika spezialisiert sind, beschränkt werden und sollte nur unter der Aufsicht eines in der Anwendung von Chemotherapeutika erfahrenen Arztes verabreicht werden (siehe Abschnitt 6.6).

Vor Behandlungsbeginn und vor jeder Folgebehandlung müssen ein großes Blutbild (einschließlich Differentialblutbild und Thrombozyten) angefertigt und die Lebertransaminasen, Serumbilirubin- und Serumkreatininwerte bestimmt werden.

Vor Behandlungsbeginn sollte die Gesamtzahl der weißen Blutkörperchen über 4.000/mm^3, der Neutrophilen über 2.000/mm^3 und der Thrombozyten über 100.000/mm^3 liegen.

Während der gesamten Behandlung sollten die Patienten überwacht werden, so dass Anzeichen möglicher toxischer oder sonstiger unerwünschter Wirkungen frühzeitig entdeckt und unverzüglich behandelt werden können (siehe Abschnitte 4.4 und 4.9).

Tomudex muss vor Gebrauch rekonstituiert und weiter verdünnt werden (siehe Abschnitt 6.6).

Anfangsdosierung
Die empfohlene Dosis an Raltitrexed beträgt 3 mg/m^2 Körperoberfläche (KOF), verabreicht als kurze intravenöse Infusion, verdünnt in 50 - 250 ml 0,9%-iger Kochsalz- oder 5%-iger Glucoselösung, über einen Zeitraum von 15 Minuten am ersten Tag jedes Behandlungszyklus. Eine Erhöhung der Dosis über 3 mg/m^2 KOF hinaus wird nicht empfohlen, da höhere Dosen mit einer erhöhten Inzidenz lebensbedrohender toxischer Wirkungen einhergehen können.

Die Behandlung wird alle drei Wochen wiederholt, es sei denn, dass gravierende Nebenwirkungen auftreten.
Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance ≤ 65 ml/min wird ein Dosierungsintervall von 4 Wochen empfohlen (siehe auch „*Dosisanpassung bei Nierenfunktionsstörungen*“).
Bei Patienten, die Anzeichen einer gastrointestinalen Toxizität entwickeln, sollte das große Blutbild zumindest wöchentlich auf Anzeichen einer hämatologischen Toxizität untersucht werden.

Dosierung bei Folgebehandlungen
Die Dosierung für die nachfolgende Behandlung richtet sich nach der Schwere der gastrointestinalen und hämatologischen Nebenwirkungen der vorausgegangenen Behandlung. Die nächste Behandlung darf erst erfolgen, wenn sich die toxischen Wirkungen vollständig zurückgebildet haben.

Folgende Dosisverminderungen sind für nachfolgende Behandlungen für Tomudex durchzuführen:
* Eine Verminderung um 25 %: bei Patienten mit hämatologischer Toxizität vom WHO-Grad 3 (Neutropenie oder Thrombozytopenie) oder toxischen gastrointestinalen Nebenwirkungen vom WHO-Grad 2 (Diarrhoe oder Mukositis).

* Eine Verminderung um 50 % bei Patienten mit hämatologischer Toxizität vom WHO-Grad 4 (Neutropenie oder Thrombozytopenie) oder toxischen gastrointestinalen Nebenwirkungen vom Grad 3 (Diarrhoe oder Mukositis).

Sobald einmal eine Dosisverminderung vorgenommen worden ist, sollte jede Weiterbehandlung mit der reduzierten Dosis erfolgen.

Bei jedem Auftreten toxischer gastrointestinaler Nebenwirkungen vom WHO-Grad 4 (Diarrhoe oder Mukositis) oder bei toxischen gastrointestinalen Nebenwirkungen vom WHO-Grad 3 in Verbindung mit hämatologischer Toxizität WHO-Grad 4 ist die Behandlung mit Tomudex abzubrechen.
Diese Patienten sollten umgehend eine unterstützende Standardtherapie erhalten einschließlich intravenöser Flüssigkeitszufuhr und Knochenmarksupport. Zusätzlich empfehlen präklinische Daten, dass die Verabreichung von Leucovorin (Folinsäure) in Betracht gezogen werden soll. Aus klinischer Erfahrung mit anderen Folsäure-Antagonisten kann Leucovorin intravenös in

einer Dosis von 25 mg/m² alle 6 Stunden bis zum Rückgang der Symptome gegeben werden. Der weitere Einsatz von Tomudex wird bei diesen Patienten nicht empfohlen. Es ist wichtig, dass das Dosisreduktionsschema eingehalten wird, da die Möglichkeit für lebensbedrohliche und tödliche Toxizität erhöht ist, falls die Dosis nicht reduziert oder die Behandlung nicht angemessen beendet wird (siehe auch Abschnitt 4.9).

Ältere Patienten > 65 Jahre:
Bei älteren Patienten gelten die für Erwachsene angegebenen Dosierungs- und Anwendungshinweise. Allerdings sollte Tomudex bei älteren Patienten mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche (unter 18 Jahren):
Mangels fehlender Unbedenklichkeits- und Wirksamkeitsdaten wird die Anwendung von Tomudex bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen:
Bei Patienten mit abnormen Serum-Kreatininwerten muss vor der ersten und vor jeder nachfolgenden Behandlung eine Bestimmung oder Berechnung der Kreatinin-Clearance durchgeführt werden. Bei Patienten mit normalen Serum-Kreatininwerten, bei denen durch Einfluss von Faktoren wie Alter oder Gewichtsverlust das Serumkreatinin nicht der Kreatinin-Clearance entspricht, sollten dieselben Dosisanpassungen vorgenommen werden. Bei einer Kreatinin-Clearance ≤ 65 ml/min sind folgende Dosisverminderungen vorzunehmen:

Dosisanpassung bei Nierenfunktionsstörungen

Kreatinin-Clearance	Dosis als Prozentsatz von 3,0 mg/m^2 KOF	Dosierungsintervall
> 65 ml/min	volle Dosis	3 Wochen
55-65 ml/min	75 % der Dosis	4 Wochen
25-54 ml/min	50 % der Dosis	4 Wochen
< 25 ml/min	keine Behandlung	

Bei schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 25 ml/min) ist Tomudex kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten mit Leberfunktionsstörungen:
Bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Leberfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung notwendig. Allerdings sollte im Hinblick darauf, dass ein Teil von Tomudex über den Stuhl eliminiert wird (siehe Abschnitt 5.2) und die Prognose für diese Patientengruppe meist schlecht ist, die Behandlung mit besonderer Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).
Für die Anwendung von Tomudex bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen, Ikterus und dekompensierter Lebererkrankung liegen keine Erfahrungen vor, sodass die Anwendung von Tomudex bei diesen Patienten derzeit nicht empfohlen werden kann.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Schwangerschaft und Stillzeit (Vor Behandlungsbeginn muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Siehe Abschnitt 4.6.)
- Schwere Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 25ml/min)
- Die gleichzeitige Anwendung von Tomudex mit Leucovorin (Folinsäure), Folsäure und Vitaminpräparaten, die diese Wirkstoffe enthalten (siehe Abschnitt 4.5)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Während der Therapie sollte eine geeignete Überwachung der Patienten stattfinden, sodass toxische Effekte oder Nebenwirkungen (insbesondere Diarrhoe) rechtzeitig erkannt und behandelt werden können (siehe Abschnitt 4.2).

Wie bei anderen vergleichbaren zytotoxischen Arzneimitteln ist bei Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand, Beeinträchtigungen des blutbildenden Systems (Knochenmarkdepression) oder vorangegangener Bestrahlung besondere Vorsicht geboten.

Ältere Patienten reagieren empfindlicher auf die toxischen Wirkungen von Tomudex. Da die Nierenfunktion mit dem Alter tendenziell abnimmt und die Plasma-Clearance von Raltitrexed bei eingeschränkter Nierenfunktion reduziert ist, besteht bei älteren Patienten die Möglichkeit für eine Akkumulation von Raltitrexed.
Die Überwachung dieser Patienten hinsichtlich des Auftretens von Nebenwirkungen, vor allem toxischen gastrointestinalen Nebenwirkungen (Diarrhoe oder Mucositis) und Myelosuppression (Neutropenie, Thrombozytopenie, Infektion), sollte sehr sorgfältig erfolgen und die Dosierung sollte gegebenenfalls reduziert und/oder verzögert werden.

Patienten, bei denen es unter einer Chemotherapiebehandlung basierend auf 5-Fluorouracil zu einer Progression der Erkrankung kam, können auch eine Resistenz gegenüber Tomudex aufweisen.

Da ein Teil von Tomudex über den Stuhl ausgeschieden wird (siehe Abschnitt 5.2), sollte die Behandlung von Patienten mit leichten bis mittelschweren Leberfunktionsstörungen mit besonderer Vorsicht erfolgen.

Für die Anwendung von Tomudex bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen, Ikterus und dekompensierter Lebererkrankung liegen keine Erfahrungen vor, sodass die Anwendung von Tomudex bei diesen Patienten derzeit nicht empfohlen werden kann.

Während der Behandlung muss eine Schwangerschaft vermieden werden, wenn einer der beiden Partner Tomudex erhält (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.6).

Beim Umgang mit Tomudex sollten die bei zytotoxischen Arzneimitteln speziellen Vorsichtsmaßnahmen Anwendung finden (siehe Abschnitt 6.6).

Die Anwendung des Arzneimittels Tomudex kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Durchstechflasche, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine pharmakokinetischen Wechselwirkungsstudien am Menschen durchgeführt.

Leucovorin (Folinsäure), Folsäure und Vitaminpräparate, die diese Substanzen enthalten, dürfen nicht unmittelbar vor oder während der Tomudex-Behandlung gegeben werden, da sie die Wirkung abschwächen können (siehe Abschnitt 4.3).

Raltitrexed wird vorwiegend über die Nieren unverändert ausgeschieden. Deshalb könnte die gleichzeitige Verabreichung von nephrotoxischen Arzneimitteln möglicherweise zur Verminderung der Clearance von Raltitrexed führen.

Die Proteinbindung von Tomudex beträgt 93%. Obwohl es daher Wechselwirkungen mit anderen stark eiweißgebundenen Arzneimitteln geben könnte, wurden bei *in-vitro*-Untersuchungen keine Wechselwirkungen (Verdrängung) mit Warfarin beobachtet.

Es gibt Hinweise darauf, dass eine aktive tubuläre Sekretion zur renalen Ausscheidung von Raltitrexed beiträgt, sodass möglicherweise eine Wechselwirkung mit gleichartig ausgeschiedenen Arzneimitteln wie z. B. nicht-steriodalen Antirheumatika (NSAIDs) besteht. Aus den vorliegenden klinischen Daten ergeben sich allerdings keine Hinweise auf eine signifikante Wechselwirkung bei Tomudex - Patienten, die gleichzeitig NSAIDs oder Warfarin oder andere häufig verschriebene Arzneimittel erhielten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Kontrazeption bei Frauen und Männern
Aufgrund des potenziellen genotoxischen Risikos wird Patientinnen im gebärfähigen Alter empfohlen, während der Behandlung und für mindestens 8 Monate nach der letzten Dosis Raltitrexed eine wirksame Empfängnisverhütung anzuwenden.
Aufgrund des potenziellen genotoxischen Risikos wird männlichen Patienten mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter empfohlen, während der Behandlung und für mindestens 5 Monate nach der letzten Dosis Raltitrexed eine wirksame Empfängnisverhütung anzuwenden.

Schwangerschaft
Tomudex ist kontraindiziert für Schwangere.
Bei Frauen im gebärfähigen Alter muss vor Therapiebeginn die Möglichkeit einer Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

Männliche Patienten sollten während der Behandlung keine Kinder zeugen.

Stillzeit
Es ist nicht bekannt, ob die Substanz in die Muttermilch übertritt. Aufgrund des Risikos schwerwiegender Nebenwirkungen durch Raltitrexed beim gestillten Kind sollte der Mutter geraten werden, während der Behandlung mit Raltitrexed und für 2 Monate nach der letzten Dosis nicht zu stillen.

Fertilität
Fertilitätsstudien bei der Ratte zeigten, dass Tomudex eine Beeinträchtigung der männlichen Fruchtbarkeit verursachen kann. Die Fertilität normalisierte sich drei Monate nach der letzten Dosis. Tomudex verursachte Embryoletalität und fötale Abnormalitäten bei schwangeren Ratten. Es wird empfohlen, Maßnahmen zur Erhaltung der Fruchtbarkeit vor Beginn der Behandlung sowohl mit männlichen als auch mit weiblichen Patienten zu besprechen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es sollte beachtet werden, dass während der Behandlung Unwohlsein und Schwächegefühl auftreten können. Daher ist ein Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit oder auf die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen nicht auszuschließen.

4.8 Nebenwirkungen

Tomudex kann, wie auch andere Zytostatika, mit bestimmten unerwünschten Arzneimittelwirkungen in Verbindung gebracht werden.
Diese unerwünschten Arzneimittelwirkungen betreffen hauptsächlich das hämatopoetische System, die Leberenzyme und den Gastrointestinaltrakt.

In diesem Abschnitt werden unerwünschte Wirkungen wie folgt definiert:
Sehr häufig (≥ 1/10)
Häufig (≥ 1/100, < 1/10)
Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)
Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
Sehr selten (< 1/10.000)
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Die Nebenwirkungen wurden im Rahmen von klinischen Studien vor Behandlungsbeginn und bei jedem Behandlungszyklus anhand einer Checkliste gemäß den „US National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC)“ erhoben.

Organsystemklasse	**Häufigkeit**	**Unerwünschte Arzneimittelwirkung**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Cellulitis
		Sepsis grippeähnliche Symptome
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Leukopenie (insbesondere Neutropenie) [a, b] Anämie [a]
	Häufig	Thrombozytopenie [a, b]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Anorexie

	Häufig	Dehydration
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerz
		Erhöhter Muskeltonus (gewöhnlich Muskelkrämpfe)
		Geschmacksveränderung
Augenerkrankungen	Häufig	Konjunktivitis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Übelkeit [c]
		Diarrhö [d, e]
		Erbrechen [c, e]
		Obstipation
		Bauchschmerz
	Häufig	Stomatitis
		Dyspepsie
		Ulcera der Mundschleimhaut
	Häufigkeit nicht bekannt	Magen-Darm-Blutung [f, g]
Leber – und Gallenerkrankungen	Häufig	Hyperbilirubinämie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Hautausschlag
	Häufig	Alopezie
		Juckreiz
		Schwitzen
	Gelegentlich	Desquamation
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig	Arthralgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Asthenie [h]
		Fieber [h]
		Mucositis
	Häufig	Peripheres Ödem
		Schmerz
		Unwohlsein
Untersuchungen	Sehr häufig	AST erhöht [i]
		ALT erhöht [i]
	Häufig	Gewichtsverlust
		Alkalische Phosphatase

erhöht

[a] Leukopenie (vor allem Neutropenie), Anämie und Thrombozytopenie, unabhängig oder in Kombination, sind normalerweise leicht bis mittelschwer und treten in der ersten oder zweiten Woche nach Behandlung auf und bilden sich ab der dritten Woche zurück.

[b] Schwere Leukopenien (vor allem Neutropenie) (WHO Grad 3 und 4) und Thrombozytopenien von WHO Grad 4 können auftreten. Sie können lebensbedrohlich sein oder zum Tode führen, vor allem dann, wenn sie mit gastrointestinaler Toxizität einhergehen.

[c] Übelkeit und Erbrechen sind gewöhnlich mild (WHO Grad 1 und 2), treten meist in der ersten Woche nach der Anwendung von Tomudex auf und sind mit Antiemetika kontrollierbar.

[d] Die Diarrhö ist normalerweise leicht bis mittelschwer (WHO Grad 1 und 2) und kann jederzeit nach der Anwendung von Tomudex auftreten. Es wurde jedoch auch schwere Diarrhö (WHO Grad 3 und 4) beobachtet. Diese kann mit hämatologischer Suppression, insbesondere Leukopenie (vor allem Neutropenie) einhergehen. In diesem Fall können abhängig vom Grad der Toxizität ein Behandlungsabbruch oder eine Dosisverminderung erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2).

[e] Es können schwere Diarrhö und Erbrechen auftreten, die bei einer Nichtbehandlung zu Dehydration, Hypovolämie und Nierenfunktionsstörungen führen können.

[f] aus Spontanberichten

[g] Gastrointestinale Blutung kann mit Mucositis und/oder Thrombozytopenie einhergehen.

[h] Asthenie und Fieber sind normalerweise leicht bis mittelschwer und treten in der ersten Woche nach Anwendung von Tomudex auf und sind reversibel. Schwere Asthenie kann auftreten, einhergehend mit Unwohlsein und grippeähnlichen Symptomen.

[i] Erhöhte AST- und ALT-Werte waren meist asymptomatisch und selbstlimitierend, wenn sie nicht mit einer Progression der zugrunde liegenden Malignität einhergingen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Ein klinisch erprobtes Antidot steht nicht zur Verfügung.

Als Symptome einer Überdosierung sind die unerwünschten Wirkungen in verstärkter Form zu erwarten. Die Patienten sollten daher sorgfältig auf Anzeichen gastrointestinaler und hämatologischer Toxizität überwacht werden.

Symptomatische Behandlung und unterstützende Maßnahmen, einschließlich intravenöser Flüssigkeitszufuhr und Knochenmarksupport, zur Behandlung dieser toxischen Wirkungen sollten angewendet werden.

Präklinische Daten lassen darauf schließen, dass bei einer Überdosierung die Verabreichung von Leucovorin (Folinsäure) von Nutzen sein kann. Aufgrund klinischer Erfahrungen mit anderen Folsäureantagonisten wird eine Dosierung von 25 mg/m^2 Leucovorin i.v. alle 6 Stunden bis zum Rückgang der Symptome empfohlen. Mit der Folinsäure-Verabreichung sollte sobald wie möglich begonnen werden, da die Wirksamkeit dieser Gegenmaßnahme wahrscheinlich mit zunehmender Zeit abnimmt (siehe auch Abschnitt 4.2).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastika, Antimetabolite; Folsäure-Analoga, Raltitrexed
ATC-Code: L01BA03

Raltitrexed ist ein Folsäure-Analogon aus der Gruppe der Antimetaboliten und weist eine stark hemmende Wirkung gegen das Enzym Thymidylat-Synthase (TS) auf. Im Vergleich zu anderen Antimetaboliten wie 5-Fluorouracil oder Methotrexat hemmt Raltitrexed die Thymidylat-Synthase (TS) direkt und spezifisch.
TS ist ein Schlüsselenzym für die *de novo* Synthese von Thymidintriphosphat (TTP), ein Nukleotid, das ausschließlich der DNS-Synthese dient. Durch die Hemmung der TS kommt es zur Fragmentierung der DNS und schließlich zum Zelluntergang.
Raltitrexed wird über einen Membran-Carrier („reduced folate carrier“) in die Zelle aufgenommen und dort durch das Enzym Folyl-Polyglutamat-Synthetase extensiv in Polyglutamat-Derivate überführt. Diese werden in den Zellen gespeichert und bewirken eine noch stärkere TS-Hemmung. Die Polyglutamation von Raltitrexed steigert die Wirksamkeit und Dauer der TS-Hemmung in den Zellen, was zu einer besseren Antitumor-Aktivität führen kann. Aufgrund der Arzneimittelspeicherung im normalen Gewebe kann Polyglutamation jedoch auch zu einer erhöhten Toxizität beitragen.

Tomudex hat in klinischen Studien bei Patienten mit fortgeschrittenem kolorektalem Karzinom, bei einer Dosierung von 3 mg/m² KOF i.v. alle 3 Wochen, Antitumor–Aktivität gezeigt, wobei die Toxizität akzeptabel war.
Es wurden vier große klinische Studien (zwei Phase II, eine Phase III und eine HRQOL Studie) mit Tomudex in der Behandlung von fortgeschrittenem kolorektalem Karzinom durchgeführt. Von den drei vergleichenden Studien ergaben zwei keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Tomudex und der 5 – Fluorouracil + Folinsäure Kombination hinsichtlich der Überlebenszeit, während eine Studie einen statistisch signifikanten Vorteil für die 5 – Fluorouracil + Folinsäure Kombination ergab. Tomudex als einzelner Wirkstoff war in allen Studien genauso wirksam wie die 5 – Fluorouracil + Folinsäure Kombination hinsichtlich der Tumoransprechrate.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach intravenöser Gabe von 3,0 mg/m^2 KOF zeigt sich ein triphasisches Serumspiegel/Zeit-Profil:
Nach dem Erreichen von Serumspiegelmaxima am Ende der Infusionszeit kommt es zu einem schnellen anfänglichen Abfall der Serumkonzentrationen, danach zu einer langsamen Eliminationsphase. Die folgende Tabelle zeigt die wichtigsten pharmakokinetischen Parameter:

Zusammenfassung der mittleren pharmakokinetischen Parameter nach intravenöser Infusion von 3,0 mg/m^2 KOF Raltitrexed

C_{max} (ng/ml)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/ml)	CL (ml/min)	CL_r (ml/min)	V_{ss} (l)	$t_{1/2}\,\beta$ (h)	$t_{1/2}\,\gamma$ (h)
656	1856	51,6	25,1	548	1,79	198

C_{max} = Plasmaspiegelmaximum,
AUC = Fläche unter der Plasmaspiegel-Zeit-Kurve
CL = totale-Clearance; CL_r = renale Clearance
V_{ss} =Verteilungsvolumen im Fließgleichgewicht
$t_{1/2}$ ß = Halbwertszeit der ß-Eliminationsphase;
$t_{1/2}\,\gamma$ = Terminale Halbwertszeit.

Im klinisch untersuchten Dosisbereich bestand eine lineare Korrelation zwischen maximaler Serumspiegelkonzentration von Raltitrexed und der Dosis.

Bei wiederholter Gabe in 3-Wochen-Intervallen war bei Patienten mit normaler Nierenfunktion keine klinisch signifikante Kumulation von Raltitrexed im Serum festzustellen.

Biotransformation und Elimination
Abgesehen von der zu erwartenden intrazellulären Polyglutamation wurde Raltitrexed nicht metabolisiert und wurde unverändert, hauptsächlich über den Urin (40 – 50%) ausgeschieden. Etwa 15% einer radioaktiv markierten Dosis wurde über einen Zeitraum von 10 Tagen über die Faeces ausgeschieden.
Bei Untersuchungen mit ^{14}C-markiertem Raltitrexed wurde während der Messperiode (29 Tage) annähernd die Hälfte der radioaktiven Markierung nicht detektiert. Ein Teil der verabreichten Raltitrexedmenge dürfte daher über die Messperiode hinaus im Gewebe retiniert werden, möglicherweise in Form von Polyglutamat-Derivaten. Spuren der Radioaktivität waren nach 29 Tagen in roten Blutzellen zu finden.

Die Pharmakokinetik von Raltitrexed bei Erwachsenen ist unabhängig von Alter und Geschlecht.

Die Pharmakokinetik bei Kindern und Jugendlichen wurde nicht untersucht.

Leichte bis mittelschwere Leberfunktionsstörungen führten zu einer geringfügigen Reduktion der Plasma-Clearance von weniger als 25%.

Leichte bis mittelschwere Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance 25-65ml/min) waren mit einer signifikanten Abnahme der Raltitrexed-Plasma-Clearance von annähernd 50% verbunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Studien zur perivaskulären Verträglichkeit bei Tieren waren keine signifikanten Reizreaktionen festzustellen.

Chronische Toxizität
In 1-Monats-Studien mit kontinuierlicher Anwendung und in 6-Monats-Studien mit intermittierender Anwendung bei Ratten entsprach die Toxizität vollständig dem erwarteten zytotoxischen Wirkprofil.
Die hauptsächlichen Zielorgane waren der Gastrointestinaltrakt, das Knochenmark und die Hoden. Ähnliche Studien an Hunden mit kumulativen Dosen vergleichbar denen in der klinischen Anwendung zeigten nur pharmakologisch bedingte Veränderungen an proliferierenden Geweben. Die Zielorgane beim Hund sind daher ähnlich wie bei der Ratte.

Mutagenität
Raltitrexed zeigte sowohl im Ames-Test als auch in ergänzenden Tests bei *E.coli* oder Ovarzellen des chinesischen Hamsters keine mutagene Wirkung.
In einem *in-vitro*-Assay mit menschlichen Lymphozyten bewirkte Raltitrexed ein erhöhtes Ausmaß an Chromosomenschädigungen. Dieser Effekt konnte durch Zugabe von Thymidin vermindert werden, hängt also mit dem antimetabolischen Wirkprinzip von Raltitrexed zusammen. Eine *in-vivo*-Micronucleus-Studie bei Ratten weist darauf hin, dass Raltitrexed in zytostatischen Dosierungen zu Chromosomenschäden in Knochenmarkszellen führen kann.

Reproduktionstoxikologie
Fertilitätsstudien bei Ratten lassen darauf schließen, dass Raltitrexed die männliche Fertilität beeinträchtigen kann. Eine Normalisierung der Fertilität erfolgte drei Monate nach der letzten Dosis.
Bei trächtigen Ratten führte Raltitrexed zum Tod der Embryonen und zu fötalen Anomalien.

Karzinogenität
Mögliche kanzerogene Wirkungen von Raltitrexed wurden nicht untersucht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol (E-421)
Natriummonohydrogenphosphat- Dodecahydrat
Natriumhydroxid zur pH - Einstellung

6.2 Inkompatibilitäten

Zurzeit liegen keine Daten zu eventuellen Inkompatibilitäten vor.

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Bei lichtgeschützter Lagerung unter 25°C beträgt die Haltbarkeit von Tomudex **3 Jahre**.

Anbruchstabilität: Nur zur einmaligen Entnahme. Restmenge verwerfen.

Nach der Rekonstitution ist Tomudex bei 25°C 24 Stunden chemisch stabil, wenn es bei normaler Raumbeleuchtung gelagert wird (siehe Abschnitt 6.6).
Die rekonstituierte Lösung kann im Kühlschrank (bei 2°C-8°C) bis zu 24 Stunden aufbewahrt werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Tomudex ist in 10 ml Durchstechflaschen aus farblosem Neutralglas (I) mit einem Bromobutyl-Gummistopfen und einer Aluminium-Bördelkappe mit Abreißdeckel abgefüllt.

Jede Durchstechflasche ist in einem Überkarton verpackt, um den Lichtschutz zu gewährleisten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Jede Durchstechflasche, die 2 mg Raltitrexed enthält, sollte mit 4 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert werden, was eine Lösung von 0,5 mg/ml ergibt.

Die geeignete Dosis der Lösung wird in 50 - 250 ml 0,9%-iger Kochsalz- oder 5%-iger Glucoselösung verdünnt und in Form einer kurzen intravenösen Infusion über einen Zeitraum von 15 Minuten verabreicht.

Tomudex bzw. die für die Rekonstitution oder Verdünnung angegebenen Materialien enthalten kein Konservierungsmittel oder Bakteriostatikum. Tomudex muss daher unter aseptischen Bedingungen rekonstituiert und verdünnt werden. Es wird empfohlen, Tomudex-Lösungen danach so rasch wie möglich zu verwenden.
Bei Verdünnung von Tomudex in 0,9%-iger Kochsalz- bzw. 5%-iger Glucose-Lösung wird in Übereinstimmung mit den aufgestellten Richtlinien empfohlen, die Lösung nach dem Mischen sobald wie möglich zu verabreichen. Die gemischte Lösung muss vollständig aufgebraucht oder 24 Stunden nach der Rekonstitution verworfen werden.
Für rekonstituierte und verdünnte Lösungen ist kein Lichtschutz erforderlich.
Nur teilweise aufgebrauchte Durchstechflaschen oder gemischte Lösungen dürfen nicht für eine zukünftige Verabreichung gelagert werden.

Tomudex darf nur von oder unter der Aufsicht eines Arztes verabreicht werden, welcher Erfahrung in der Krebstherapie mit Chemotherapeutika und mit der damit verbundenen Toxizität hat.
Für die Infusion sollte Tomudex von geschultem Personal in einem eigens für die Rekonstitution von zytotoxischen Substanzen ausgewiesenen Bereich rekonstituiert werden.
Zytotoxische Präparate wie Tomudex dürfen von Schwangeren nicht gehandhabt werden.
Die Rekonstitution sollte normalerweise in einem abgeschlossenen Raum mit Absaugvorrichtung, z.B. einer LF-Box, durchgeführt werden.
Die Arbeitsflächen sind mit Plastik-beschichtetem Saugpapier zu bedecken.
Es sollte geeignete Schutzkleidung, d.h. normale chirurgische Einweghandschuhe und Schutzbrille, getragen werden.
Bei Hautkontakt ist das Mittel unverzüglich gründlich mit Wasser abzuwaschen.
Gelangen Spritzer in die Augen, mindestens 10 Minuten lang mit sauberem Wasser ausspülen und dabei die Augenlider auseinanderziehen. Suchen Sie einen Arzt auf.
Verschüttetes Material ist nach der Standardvorschrift zu entfernen.

Beseitigung:
Alle ungebrauchten Durchstechflaschen oder rekonstituierten Lösungen sollten auf die für zytotoxische Mittel geeignete Weise entsorgt werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H., 1210 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-22452

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 19. März 1998
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 11. Juli 2014

10. STAND DER INFORMATION

August 2026

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.