

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TOMUDEX 2 mg polvere per soluzione per infusione

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene:  
principio attivo: raltitrexed 2 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione per infusione endovenosa.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 **Indicazioni terapeutiche**

Tomudex è indicato nel trattamento palliativo del carcinoma del colon retto in stadio avanzato. Tomudex in associazione con cisplatino e' indicato nel trattamento chemioterapico di pazienti "naïve" con mesotelioma pleurico maligno non operabile.

#### 4.2 **Posologia e modo di somministrazione**

Per le istruzioni sulla ricostituzione e diluizione del medicinale prima della somministrazione consultare il paragrafo 6.6: Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

#### Posologia

#### Pazienti Adulti

##### TOMUDEX

La dose di Tomudex è calcolata sulla base della superficie corporea. La dose raccomandata è di 3 mg/m<sup>2</sup> diluita in 50 - 250 ml di soluzione di sodio cloruro 0,9% o di soluzione di destrosio (glucosio) 5% e somministrata per via endovenosa in un'unica breve infusione. Si raccomanda di somministrare l'infusione nell'arco di 15 minuti.

Nel flacone contenente la soluzione di Tomudex non devono essere aggiunti altri farmaci. In assenza di tossicità, il trattamento può essere ripetuto ogni 3 settimane.

Dosi superiori ai 3 mg/m<sup>2</sup> non sono raccomandate in quanto sono state associate con un'aumentata incidenza di tossicità letale o pericolosa per la vita.

Prima di iniziare la terapia e prima di ogni trattamento successivo dovrà essere eseguito un esame ematologico completo includendo formula leucocitaria e piastrine, transaminasi epatiche, bilirubina e creatinina sierica.

Prima del trattamento la conta totale dei leucociti dovrà essere superiore a 4000/mm<sup>3</sup>,

quella dei neutrofili superiore a  $2000/\text{mm}^3$  e quella delle piastrine superiore a  $100.000/\text{mm}^3$ .

In caso di tossicità la somministrazione della dose successiva dovrà essere ritardata fino a che i segni degli effetti tossici siano regrediti. In particolare segni di tossicità gastrointestinale (diarrea o mucosite) e di tossicità ematologica (neutropenia o trombocitopenia) dovranno essere completamente risolti prima di intraprendere il successivo trattamento.

Nei pazienti che sviluppano segni di tossicità dovrà essere controllato il quadro ematologico almeno settimanalmente per l'eventuale comparsa di tossicità ematologica.

Sulla base del più grave grado di tossicità gastrointestinale ed ematologica osservato durante il precedente trattamento, a condizione che tale tossicità sia completamente risolta, per i successivi trattamenti con Tomudex si raccomanda di ridurre le dosi come segue:

\*riduzione del 25%: nei pazienti con tossicità ematologica (neutropenia o trombocitopenia) di grado 3 OMS o con tossicità gastrointestinale (diarrea o mucosite) di grado 2 OMS;

\*riduzione del 50%: nei pazienti con tossicità ematologica (neutropenia e trombocitopenia) di grado 4 OMS o con tossicità gastrointestinale (diarrea o mucosite) di grado 3 OMS.

Una volta che la dose è stata ridotta, tutti i trattamenti successivi dovranno essere somministrati alla dose ridotta.

Il trattamento con Tomudex dovrà essere sospeso in caso di tossicità gastrointestinale (diarrea o mucosite) di grado 4 OMS o in caso di tossicità gastrointestinale di grado 3 OMS associata a tossicità ematologica di grado 4 OMS. I pazienti con tale tossicità dovranno essere trattati prontamente con misure standard di supporto inclusi idratazione per via endovenosa e supporto per il midollo osseo. Inoltre, i dati preclinici suggeriscono di prendere in considerazione la somministrazione di acido folinico. Dall'esperienza clinica con altri farmaci analoghi dell'acido folico, l'acido folinico può essere somministrato alla dose di  $25 \text{ mg}/\text{m}^2$  per via endovenosa ogni 6 ore fino alla risoluzione dei sintomi. Un ulteriore uso di Tomudex in questi pazienti non è consigliato.

E' essenziale osservare lo schema di riduzione della dose in quanto la potenziale tossicità letale o pericolosa per la vita aumenta se la dose non è ridotta o il trattamento non è sospeso come appropriato.

#### **Terapia di associazione con Cisplatino**

Quando il cisplatino viene utilizzato in associazione con il Tomudex, il cisplatino deve essere somministrato dopo ogni infusione di Tomudex. La dose raccomandata di cisplatino è  $80\text{mg}/\text{m}^2$  per infusione endovenosa in 1-2 ore. In caso di tossicità, la successiva dose deve essere sospesa fino a quando i segni degli effetti tossici non regrediscono, come con Tomudex. I pazienti devono ricevere un'adeguata idratazione prima e dopo aver ricevuto cisplatino e possono richiedere una terapia antiemetica. Per queste e altre raccomandazioni sulla posologia e il modo di somministrazione del cisplatino, fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto per questo medicinale.

#### **Pazienti Anziani**

Dose e somministrazione come per gli adulti. Comunque, come gli altri citotossici, Tomudex deve essere usato con cautela nei pazienti anziani (vedere paragrafo 4.4: Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego).

#### **Popolazione Pediatrica**

L'uso di Tomudex non è raccomandato nei bambini in quanto tollerabilità ed efficacia non sono state valutate in questo gruppo di pazienti.

**Pazienti con insufficienza renale:** per i pazienti con valori anormali di creatininemia, la clearance della creatinina dovrà essere valutata o calcolata all'inizio della terapia e prima di ogni successivo trattamento.

Per i pazienti con valori normali di creatininemia, che potrebbero non correlare bene con la clearance della creatinina per fattori legati all'età o a perdita di peso, deve essere seguito lo stesso approccio.

Se la clearance della creatinina è uguale o inferiore a 65 ml/min è consigliata la seguente riduzione di dose:

Aggiustamento del dosaggio in presenza di insufficienza renale

| Clearance della creatinina | percentuale della dose di 3 mg/m <sup>2</sup> | Intervallo tra le dosi |
|----------------------------|---|------------------------|
| > 65 ml/min                | dose piena                                    | ogni 3 settimane       |
| da 55 a 65 ml/min          | 75%   | ogni 4 settimane       |
| da 25 a 54 ml/min          | 50%   | ogni 4 settimane       |
| < 25 ml/min                | nessun trattamento                            | -----                  |

Vedere il paragrafo 4.3 Controindicazioni per i pazienti con insufficienza renale grave.

**Pazienti con insufficienza epatica:** non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio nei pazienti con insufficienza epatica lieve o moderata. Tuttavia, dato che una parte di farmaco viene escreta per via fecale (vedere paragrafo 5.2: Proprietà farmacocinetiche) e che i pazienti con insufficienza epatica usualmente rappresentano un gruppo a prognosi infausta, in caso di insufficienza epatica lieve o moderata è necessario somministrare il trattamento con cautela (vedere paragrafo 4.4: Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego).

Tomudex non è stato studiato in pazienti con insufficienza epatica grave, ittero o insufficienza epatica scompensata e il suo uso in questi pazienti non è consigliato.

### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, a sostanze strettamente correlate dal punto di vista chimico, o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Tomudex non deve essere utilizzato in donne in gravidanza o in allattamento e in donne potenzialmente a rischio di gravidanza durante il trattamento. La gravidanza deve essere esclusa prima che venga iniziato il trattamento con Tomudex (vedere il paragrafo 4.6 Gravidanza e allattamento).

Tomudex è controindicato nei pazienti con compromissione renale grave (clearance della creatinina < 25 ml/min).

E' controindicata la somministrazione di medicinali contenenti acido folinico, acido folico o vitamine insieme a Tomudex (vedere il paragrafo 4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione).

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Tomudex deve essere somministrato solo da un medico esperto in chemioterapia antitumorale e nel trattamento di tossicità ad essa correlata, o comunque sotto la sua supervisione. I pazienti sottoposti alla terapia devono essere controllati adeguatamente in modo da individuare e trattare prontamente i segni di possibili effetti tossici o reazioni avverse, (in particolare la diarrea) (vedere il paragrafo 4.2 Posologia e modo di somministrazione).

Come per altri agenti citotossici di questo tipo è necessario prestare particolare attenzione ai pazienti con funzione midollare depressa, cattive condizioni generali o precedentemente esposti a radioterapia.

I pazienti anziani sono più vulnerabili agli effetti tossici di Tomudex. Siccome la funzionalità renale tende a diminuire con l'età e la clearance plasmatica del raltitrexed è ridotta con la compromissione della funzionalità renale, vi è rischio di accumulo di raltitrexed nei pazienti anziani.

Deve essere posta la massima attenzione per assicurare un adeguato monitoraggio delle reazioni avverse, specialmente dei segni di tossicità gastro-intestinale (diarrea o mucosite) e mielosoppressione (neutropenia, trombocitopenia, infezioni) e la dose deve essere ridotta e/o ritardata in modo appropriato.

Una parte di Tomudex viene escreta per via fecale (vedere il paragrafo 5.2 Proprietà farmacocinetiche) quindi, i pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata devono essere trattati con cautela.

Non è raccomandato il trattamento con Tomudex in pazienti con compromissione epatica grave.

La gravidanza deve essere evitata durante il trattamento e per almeno 6 mesi dopo l'interruzione del trattamento se uno dei partner assume Tomudex (vedere il paragrafo 4.6 Gravidanza e allattamento).

Tomudex è un agente citotossico e deve essere maneggiato secondo le normali procedure adottate per questo tipo di agenti (vedere il paragrafo 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione).

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Acido folinico, acido folico o preparati vitaminici non devono essere somministrati immediatamente prima o durante la somministrazione di Tomudex in quanto possono interferire con la sua azione.

Raltitrexed è principalmente escreto immodificato attraverso i reni. Pertanto, la concomitante somministrazione di farmaci nefrotossici, come il cisplatino, potrebbe comportare una ritardata clearance del raltitrexed. Questa combinazione deve essere usata con cautela. Se necessario, la clearance della creatinina deve essere attentamente monitorata.

Tomudex si lega alle proteine per il 93% e, nonostante possa potenzialmente interagire con quei farmaci che hanno un elevato legame con le proteine, non è stata osservata in vitro alcuna interazione di sostituzione competitiva con la warfarina. I dati disponibili suggeriscono che la secrezione tubulare attiva può contribuire all'escrezione renale di raltitrexed, indicando una potenziale interazione con

altri farmaci secreti attivamente quali gli antiinfiammatori non steroidei (FANS). Comunque, la revisione dei dati di tollerabilità degli studi clinici non ha evidenziato interazioni clinicamente significative nei pazienti trattati con Tomudex che avevano ricevuto contemporaneamente FANS, warfarina e altri farmaci comunemente prescritti.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### **Fertilità**

Gli studi sulla fertilità nei ratti indicano che il raltitrexed può causare la compromissione della fertilità maschile. La fertilità ritornava normale dopo 3 mesi dall'interruzione della terapia.

##### **Gravidanza**

Si deve evitare la gravidanza se uno dei partner riceve Tomudex. Si raccomanda inoltre di evitare il concepimento per almeno 6 mesi dopo la fine del trattamento.

Tomudex non deve essere utilizzato durante la gravidanza o in donne potenzialmente a rischio di gravidanza durante il trattamento (vedere il paragrafo 5.3 Dati preclinici di sicurezza). La gravidanza deve essere esclusa prima di iniziare il trattamento con Tomudex.

##### **Allattamento**

Tomudex non deve essere somministrato a donne in allattamento.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Dopo l'infusione di Tomudex si possono verificare malessere o astenia. Fin quando tali sintomi permangono possono alterare la capacità di guidare e di usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Come altri farmaci citotossici, Tomudex può essere associato ad alcune reazioni avverse. Queste prevalentemente includono effetti reversibili sul sistema emopoietico, sugli enzimi epatici e sul tratto gastrointestinale.

La tabella 1 in basso elenca le possibili reazioni avverse al farmaco che si verificano al trattamento con Tomudex

In questo paragrafo gli effetti indesiderati sono definiti come segue:

Molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1000$  a  $\leq 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$  a  $\leq 1/1.000$ ); molto raro ( $\leq 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

##### **Carcinoma avanzato del colon retto**

**Tabella 1** Eventi avversi secondo classificazione per sistemi e organi e frequenza nei pazienti trattati con Tomudex nel carcinoma del colon retto in stadio avanzato

**Classificazione per sistemi e organi**

**Frequenza**

**Reazione avversa al farmaco**

|  |                    |  |
|--|--------------------|--|
| Infezioni & infestazioni   | Comune             | Cellulite<br>Sepsi<br>Sindrome simil - influenzale                             |
| Patologie del sistema emolinfopoietico                                   | Molto comune       | Leucopenia (neutropenia in particolare) <sup>a, b</sup><br>Anemia <sup>a</sup> |
|  | Comune             | Trombocitopenia <sup>a, b</sup>  |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione                              | Molto comune       | Anoressia  |
|  | Comune             | Disidratazione   |
| Patologie del Sistema Nervoso  | Comune             | Emicrania<br>Ipertonia (di solito crampi muscolari)<br>Alterazioni del gusto   |
| Patologie dell'occhio  | Comune             | Congiuntivite  |
| Patologie gastrointestinali  | Molto comune       | Nausea <sup>c</sup><br>Diarrea <sup>d, e</sup><br>Vomito <sup>c, e</sup>       |
|  | Comune             | Costipazione<br>Dolore addominale<br>Stomatite<br>Dispepsia                    |
|  |                    | Ulcerazioni della bocca<br>Sanguinamento gastrointestinale <sup>f, g</sup>     |
|  | Frequenza non nota |  |
| Patologie epatobiliari   | Comune             | Iperbilirubinemia  |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo                          | Molto comune       | Eruzione cutanea   |
|  | Comune             | Alopecia<br>Prurito<br>Sudorazione   |
|  | Non comune         | Desquamazione  |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo        | Comune             | Artralgia  |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | Molto comune       | Astenia <sup>h</sup>   |
|  | Comune             | Febbre <sup>h</sup><br>Mucosite<br>Edema periferico<br>Dolore<br>Malessere     |

|                   |              |  |
|-------------------|--------------|--|
| Esami diagnostici | Molto comune | Innalzamento delle GOT <sup>i</sup><br>Innalzamento delle GPT <sup>i</sup> |
|                   | Comune       | Calo del peso<br>Aumento delle fosfatasi<br>alcaline                       |

<sup>a</sup> La leucopenia (in particolare la neutropenia), l'anemia e la trombocitopenia, da sole o in combinazione, sono di solito da lievi a moderate e si manifestano la prima o seconda settimana dal trattamento con recupero entro la terza settimana.

<sup>b</sup> Possono manifestarsi grave (OMS grado 3 e 4) leucopenia (in particolare la neutropenia) e trombocitopenia di grado 4 della OMS che possono essere pericolose per la vita o fatali in particolare se associate a segni di tossicità gastrointestinale.

<sup>c</sup> Nausea e Vomito di solito sono lievi (OMS di grado 1 e 2), e si manifestano la prima settimana dal trattamento con Tomudex, e rispondono agli antiemetici.

<sup>d</sup> La Diarrea è di solito da lieve a moderata (OMS di grado 1 e 2) e può manifestarsi in qualsiasi momento dopo la somministrazione di Tomudex. Tuttavia, può manifestarsi grave diarrea (OMS di grado 3 e 4) che può anche essere associata a concomitante soppressione ematologica soprattutto con leucopenia (in particolare neutropenia). In funzione del grado di tossicità il trattamento successivo può richiedere l'interruzione oppure la riduzione del dosaggio (consultare il paragrafo 4.2 Posologia e modo di somministrazione).

<sup>e</sup> La Diarrea e il vomito possono essere gravi e se non trattati possono causare disidratazione, ipovolemia e compromissione renale.

<sup>f</sup> Da rapporti spontanei.

<sup>g</sup> Emorragia gastrointestinale che può essere associata a mucosite e/o trombocitopenia.

<sup>h</sup> Dopo la prima settimana di trattamento di Tomudex, l'astenia e la febbre sono state di solito da lievi a moderate ed erano reversibili. Può manifestarsi grave astenia che può essere associata a malessere e a una sindrome simil influenzale.

<sup>i</sup> L'innalzamento delle GOT e GPT normalmente è asintomatica e autolimitante se non associata a progressione della patologia maligna di base.

### Mesotelioma Pleurico Maligno (in associazione con Cisplatino)

**Tabella 2:** Reazioni avverse al farmaco manifestatesi nei pazienti trattati con Tomudex in combinazione con cisplatino nel mesotelioma pleurico maligno in stadio avanzato suddiviso secondo classificazione per sistemi e organi e frequenza

| Classificazione per sistemi e organo | Frequenza    | Reazione avversa al farmaco |
|--------------------------------------|--------------|-----------------------------|
| Infezioni e infestazioni             | Molto comune | Infezioni con neutropenia   |

**Tabella 2:** Reazioni avverse al farmaco manifestatesi nei pazienti trattati con Tomudex in combinazione con cisplatino nel mesotelioma pleurico maligno in stadio avanzato suddiviso secondo classificazione per sistemi e organi e frequenza

| Classificazione per sistemi e organo                              | Frequenza    | Reazione avversa al farmaco  |
|---|--------------|--|
| Patologie del sistema emolinfopoietico                            | Molto comune | Neutropenia  |
|   | Comune       | Leucopenia   |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione                       | Molto comune | Anoressia  |
|   | Comune       | Disidratazione   |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche                 | Molto comune | Tosse, dispnea, dolore al torace (non cardiaco né pleurico), dolore pleurico |
| Patologie del Sistema Nervoso                                     | Molto comune | Emicrania<br>Capogiri<br>Neuropatia sensoria                                 |
| Patologie dell'orecchio   | Molto comune | Tinnito  |
|   | Comune       | Perdita dell'udito   |
| Patologie gastrointestinali                                       | Molto comune | Nausea<br>Vomito<br>Stipsi<br>Diarrea<br>Stomatite/faringite                 |
|   | Comune       | Dolore addominale<br>Gastrite  |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo                   | Molto comune | Alopecia   |
|   | Comune       | Sudorazione, eritema cutaneo/desquamazione                                   |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | Comune       | Artralgia  |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di           | Molto comune | Affaticamento<br>Edema<br>Febbre con neutropenia                             |



**Tabella 2:** Reazioni avverse al farmaco manifestatesi nei pazienti trattati con Tomudex in combinazione con cisplatino nel mesotelioma pleurico maligno in stadio avanzato suddiviso secondo classificazione per sistemi e organi e frequenza

| Classificazione per sistemi e organo | Frequenza | Reazione avversa al farmaco |
|--------------------------------------|-----------|-----------------------------|
| somministrazione                     | Comune    | Calo del peso corporeo      |

La maggior parte di queste reazioni avverse al farmaco sono state di gravità da lieve a moderata (CTC grado 1 o 2). Reazioni avverse al farmaco di grado 3 o 4 sono state riscontrate nel 5% o più dei pazienti e sono: nausea, vomito, affaticamento e dispnea.

Anomalie negli esami di laboratorio di grado 3 o 4 riscontrate nel 5% o più dei pazienti sono state neutropenia (16%) e leucopenia (7%).

#### **Segnalazione delle reazioni avverse sospette**

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

#### **4.9 Sovradosaggio**

Non sono disponibili antidoti clinicamente sperimentati. Nel caso di somministrazione accidentale di sovradosaggio, i dati preclinici suggeriscono di prendere in considerazione la somministrazione di acido folinico che, dall'esperienza clinica con altri farmaci della stessa classe, può essere somministrato alla dose di 25 mg/m<sup>2</sup> per via endovenosa ogni 6 ore. Se aumenta l'intervallo di tempo tra la somministrazione di Tomudex e quella di acido folinico, l'efficacia di quest'ultimo nel contrastare gli effetti tossici può diminuire.

Le manifestazioni da sovradosaggio possono facilmente essere rappresentate da una forma di reazione avversa più grave di quanto atteso dalla somministrazione del farmaco. I pazienti devono quindi essere attentamente controllati per l'insorgenza di tossicità gastrointestinale ed ematologica. Per il trattamento di tali tossicità devono essere utilizzati un trattamento sintomatico e misure standard di supporto.

### **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antimetaboliti, analoghi dell'acido folico, Codice A.T.C.: L01BA03  
Raltitrexed è un analogo dell'acido folico che appartiene alla famiglia degli anti-metaboliti ed ha una potente attività di inibizione verso l'enzima timidilato sintetasi (TS). Confrontato con altri antimetaboliti quali 5-fluorouracile o metotrexato, il raltitrexed agisce come diretto e specifico inibitore della TS. La TS è un enzima chiave nella sintesi ex novo della timidina trifosfato (TTP), un nucleotide richiesto esclusivamente per la sintesi dell'acido desossiribonucleico (DNA). L'inibizione della TS porta alla frammentazione del DNA e alla morte cellulare. Raltitrexed è trasportato all'interno

della cellula per mezzo del carrier del folato ridotto (RFC) ed è quindi in larga misura poligluttammato per mezzo dell'enzima folil-poligluttammato sintetasi (FPGS) a forme poligluttammate che sono trattenute nelle cellule e che sono inibitori più potenti della TS. La poligluttammazione del raltitrexed accresce la potenza inibitoria della TS e aumenta la durata dell'inibizione della TS nelle cellule, il che può migliorare l'attività antitumorale. La poligluttammazione può anche contribuire ad un aumento della tossicità dovuta alla ritenzione del farmaco nei tessuti normali.

Durante gli studi clinici condotti su pazienti con carcinoma avanzato del colon retto o mesotelioma maligno, Tomudex alla dose di 3 mg/m<sup>2</sup> e.v. ogni 3 settimane ha dimostrato attività clinica antitumorale con un profilo di tossicità accettabile.

Sono stati condotti 4 ampi studi clinici con Tomudex nel carcinoma del colon retto in fase avanzata. Dei 3 studi comparativi, due non hanno evidenziato alcuna differenza statistica tra Tomudex e 5-fluorouracile più acido folinico in termini di sopravvivenza mentre uno studio ha evidenziato una differenza statisticamente significativa a favore della combinazione 5-fluorouracile e acido folinico. In tutti gli studi Tomudex in monoterapia è risultato efficace quanto la combinazione 5-fluorouracile e acido folinico in termini di percentuale di risposta obiettiva.

Sono stati condotti studi clinici con Tomudex in associazione con un derivato del platino nel trattamento chemioterapico di pazienti "naïve" con mesotelioma maligno. In uno studio di fase III, la sopravvivenza globale è stata statisticamente significativa con Tomudex e cisplatino rispetto al solo cisplatino, con un tasso di risposta del 24%.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

La somministrazione endovenosa di 3 mg/m<sup>2</sup> determina una curva trifasica concentrazione-tempo. Le concentrazioni del picco osservato al termine dell'infusione sono seguite da una iniziale rapida diminuzione. Questa è seguita da una lenta fase di eliminazione.

I principali parametri farmacocinetici sono i seguenti:

MEDIA DEI PARAMETRI FARMACOCINETICI IN PAZIENTI CUI È STATO SOMMINISTRATO RALTITREXED PER INFUSIONE ENDOVENOSA ALLA DOSE DI 3 mg/m<sup>2</sup>

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

Legenda: C<sub>max</sub>: picco di concentrazione plasmatica; AUC: area sotto la curva concentrazione-tempo nel plasma; CL: Clearance; CL<sub>r</sub>: Clearance renale; V<sub>ss</sub>: Volume allo Steady State; t<sub>1/2β</sub>: emivita della 2° fase (β); t<sub>1/2γ</sub>: emivita finale.

La concentrazione massima di raltitrexed aumenta linearmente con la dose all'interno del range di dosi testate clinicamente.

Durante la somministrazione ripetuta a intervalli di 3 settimane non c'è stato accumulo plasmatico di raltitrexed clinicamente significativo nei pazienti con funzionalità renale normale.

A parte l'attesa poligluttammazione intracellulare, raltitrexed viene escreto immodificato principalmente nelle urine (circa 50%). Raltitrexed viene anche escreto nelle feci con l'eliminazione

di circa il 15% della dose radioattiva nell'arco di 10 giorni. Nello studio con raltitrexed marcato con [<sup>14</sup>C] circa la metà del farmaco marcato non è stato recuperato durante il periodo di studio. Ciò suggerisce che una parte di raltitrexed è trattenuta nei tessuti, probabilmente sotto forma di raltitrexed poligluttammato, oltre il termine del periodo di osservazione (29 giorni). Nel 29° giorno sono state ritrovate negli eritrociti tracce di farmaco marcato.

L'insufficienza epatica di grado lieve o moderato porta a una modesta riduzione, inferiore al 25%, della clearance plasmatica. L'insufficienza renale di grado lieve o moderato (clearance della creatinina da 25 a 65 ml/min) porta a una riduzione significativa (circa del 50%) della clearance plasmatica di raltitrexed.

La farmacocinetica di raltitrexed è indipendente dall'età e dal sesso. La farmacocinetica non è stata studiata nei bambini.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Studi di tollerabilità perivascolare condotti su animali non hanno evidenziato alcuna reazione irritante significativa.

#### **Tossicità acuta**

I valori approssimativi della DL<sub>50</sub> sono 875-1249 mg/Kg per il topo e superiore a 500 mg/Kg per il ratto. Nel topo i valori pari o superiori a 750 mg/Kg hanno causato morte dovuta a intossicazione generale.

#### **Tossicità cronica**

In studi nel ratto a somministrazione continuata per 1 mese e intermittente per 6 mesi, la tossicità è stata correlata completamente alla natura citotossica del farmaco. I principali organi bersaglio sono stati il tratto gastrointestinale, il midollo osseo e i testicoli. In studi simili condotti nel cane i livelli cumulativi di dosi simili a quelle utilizzate in clinica, hanno provocato solo modificazioni farmacologicamente correlate alla proliferazione tissutale. Gli organi bersaglio nel cane sono stati quindi simili a quelli nel ratto.

#### **Mutagenesi**

Tomudex non è risultato mutagenico nel test di Ames o su test supplementari che hanno utilizzato E. coli o cellule di ovaio di criceto cinese. Tomudex ha provocato un aumento del danno cromosomico in test in vitro su linfociti umani. Questo effetto non si è ripetuto con l'aggiunta di timidina, confermando quindi che questo danno è dovuto alla natura anti-metabolica del farmaco. Uno studio in vivo sul micronucleo nel ratto ha indicato che a livelli di dose citotossici, Tomudex è in grado di causare un danno a livello cromosomico nel midollo osseo.

#### **Riproduzione**

Studi sulla fertilità nel ratto hanno dimostrato che Tomudex può provocare un deterioramento della fertilità maschile. La fertilità ritorna ad essere normale dopo 3 mesi dalla sospensione del trattamento. Tomudex ha provocato mortalità embrionale e anomalie fetale in ratte gravide.

#### **Carcinogenesi**

Il potenziale carcinogenico di Tomudex non è stato studiato.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Mannitolo  
Sodio fosfato dibasico dodecaidrato  
Sodio idrossido

### **6.2 Incompatibilità**

Ad oggi non ci sono informazioni su incompatibilità e di conseguenza Tomudex non può essere somministrato contemporaneamente ad altri farmaci.

### **6.3 Periodo di validità**

Flaconcino integro: 3 anni

La stabilità chimica e fisica in uso delle soluzioni per infusioni diluite è stata dimostrata per 24 ore a 25°C in normali condizioni di luce.

Da un punto di vista microbiologico, le soluzioni ricostituite e diluite devono essere usate immediatamente. Se non utilizzate immediatamente, i tempi di conservazione in uso e le condizioni di conservazione prima dell'uso rientrano nella responsabilità dell'utilizzatore e di norma non dovrebbero superare le 12 ore tra 2°C e 8°C, a meno che la ricostituzione e la diluizione non siano avvenute in condizioni asettiche controllate e validate.

Per le raccomandazioni sulla conservazione vedere sezione 6.6.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare al di sopra di 25°C. Tenere il flaconcino nell'astuccio di cartone per proteggere il prodotto dalla luce.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Tomudex è confezionato in flaconcini in vetro chiaro neutro tipo I da 5 ml, con una chiusura in gomma bromobutilica e una ghiera in alluminio con una copertura in plastica. I flaconcini sono confezionati in astucci singoli per proteggere il prodotto dalla luce.

- Confezione da 1 flaconcino da 2 mg

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Tomudex deve essere ricostituito aggiungendo al contenuto di ciascun flaconcino (contenente 2 mg di raltitrexed) 4 ml di acqua sterile per preparazioni iniettabili in modo da ottenere una soluzione 0,5 mg/ml. La dose individuata per ogni singolo paziente deve essere ulteriormente diluita in 50-250 ml di soluzione di sodio cloruro 0,9% o di soluzione di destrosio (glucosio) 5% e somministrata per breve infusione endovenosa nell'arco di 15 minuti.

Nè Tomudex nè le sostanze specificate per la ricostituzione o diluizione contengono conservanti o agenti batteriostatici. Tomudex deve quindi essere ricostituito e diluito in condizioni asettiche ed utilizzato al più presto possibile. La soluzione ricostituita di Tomudex può essere conservata in frigorifero (+2°C/+8°C) fino a 24 ore.

Si raccomanda che la somministrazione della soluzione ottenuta dopo diluizione in soluzione di sodio cloruro 0,9% o di destrosio (glucosio) 5%, venga iniziata il più presto possibile dopo la preparazione. Tale soluzione deve essere usata completamente entro 24 ore dalla preparazione del prodotto ricostituito o eliminata.

Le soluzioni ricostituite o diluite non necessitano di essere protette dalla luce.

Non conservare flaconcini parzialmente usati o soluzioni ricostituite per l'eventuale successivo uso nel paziente.

Qualsiasi rimanenza di prodotto ricostituito o diluito deve essere eliminata con le procedure previste per i citotossici.

Tomudex deve essere ricostituito da personale esperto in area designata per la ricostituzione di agenti citotossici. Preparazioni a base di citotossici quali Tomudex non devono essere maneggiate da donne in gravidanza.

La ricostituzione deve essere effettuata normalmente in una struttura a contenimento parziale con sistemi di estrazione quali cappe a flusso laminare e le superfici di lavoro devono essere ricoperte da carta usa e getta di tipo assorbente con il retro plastificato.

Devono essere indossati adeguati abiti protettivi, compresi guanti chirurgici e occhiali monouso. In caso di contatto con la cute, lavare accuratamente con acqua. In caso di schizzi accidentali negli occhi irrigare con acqua corrente, tenendo distanti le ciglia, per almeno 10 minuti. Consultare un medico.

Qualsiasi traboccamento deve essere pulito usando le procedure standard.

Il materiale da distruggere deve essere eliminato tramite inceneritore con le procedure previste per gli agenti citotossici.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Pfizer Italia S.r.l.  
Via Isonzo, 71  
04100 Latina

## **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

A.I.C.: 031251010 – 2 mg polvere per soluzione per infusione- 1 flaconcino

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: Aprile 1997

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**