

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tomudex 2 mg polvo para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 2 mg de Raltitrexed.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución para perfusión.

Polvo de color blanco a blanquecino.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos: La dosis debe calcularse en base al área de superficie corporal. La dosis recomendada es de 3 mg/m²

En ausencia de toxicidad el tratamiento puede repetirse cada 3 semanas.

No se recomienda el aumento paulatino de la dosis por encima de 3 mg/m², ya que, las dosis elevadas se han asociado con un incremento en la incidencia de toxicidad fatal o riesgo para la vida del paciente.

Antes del inicio del tratamiento, así como de cada tratamiento posterior, se deben realizar determinaciones del recuento sanguíneo completo (incluyendo un recuento diferencial y plaquetas), transaminasas hepáticas, bilirrubina sérica y creatinina sérica. Antes del tratamiento, el recuento total de leucocitos deberá ser superior a 4.000/mm³, el de neutrófilos superior a 2.000/mm³ y el de plaquetas por encima de 100.000/mm³. En caso de toxicidad, el esquema posológico siguiente deberá ser pospuesto hasta que los signos de dicha toxicidad desaparezcan; en especial, los signos de toxicidad gastro-intestinal (diarrea o mucositis) y hematológica (neutropenia o trombocitopenia) deberán ser completamente resueltos antes de tratamientos posteriores. En los pacientes que desarrollen signos de toxicidad gastro-intestinal se deben monitorizar, al menos semanalmente, los recuentos sanguíneos totales para detectar signos de toxicidad hematológica.

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

- Reducción del 25% de la dosis: En pacientes con toxicidad hematológica grado 3 de la OMS (neutropenia con recuento de neutrófilos <1.900/mm³ o trombocitopenia con recuento de plaquetas <49.000/mm³) o toxicidad gastro-intestinal grado 2 de la OMS (diarrea tolerable pero de más de dos días de evolución o mucositis que cursa con eritema, úlcera pero no impide comer sólidos).

- Reducción del 50% de la dosis: En pacientes con toxicidad hematológica grado 4 de la OMS (neutropenia con recuento de neutrófilos $<1.000/\text{mm}^3$ o trombocitopenia con recuento de plaquetas $<25.000/\text{mm}^3$) o toxicidad gastro-intestinal grado 3 de la OMS (diarrea intolerable que requiere tratamiento o mucositis que impide comer).

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

El tratamiento debe suspenderse en caso de toxicidad gastro-intestinal grado 4 de la OMS (diarrea hemorrágica o mucositis que impide comer) o en caso de grado 3 de la OMS (diarrea intolerable que requiere tratamiento o mucositis con úlceras que sólo permite dieta líquida) asociada con toxicidad hematológica grado 4 de la OMS (neutropenia con recuento de neutrófilos $<1.000/\text{mm}^3$ o trombocitopenia con recuento de plaquetas $<25.000/\text{mm}^3$). Los pacientes que presenten tal toxicidad deberán ser tratados rápidamente con medidas estándar de soporte, incluyendo hidratación intravenosa y de apoyo de la médula ósea.

Adicionalmente, los datos pre-clínicos sugieren que se debe considerar la administración de leucovorina (ácido folínico). De la experiencia clínica obtenida con otros antifolatos, leucovorina puede ser administrada por vía intravenosa a dosis de $25 \text{ mg}/\text{m}^2$, cada 6 horas, hasta la resolución de los síntomas. No se recomienda el uso posterior de Tomudex en estos pacientes (ver sección 4.3).

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

Pacientes de edad avanzada:

La dosis y administración es la misma que la de los adultos; no obstante, al igual que con otros citotóxicos, raltitrexed debe emplearse con cautela en pacientes geriátricos (ver sección 4.4).

Población pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de este medicamento en niños.

Insuficiencia renal:

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

Modificación de dosis en presencia de insuficiencia renal

| Aclaramiento de creatinina | Dosis como % de $3,0 \text{ mg}/\text{m}^2$ | Intervalo de la dosis |
|--------------------------------|---|-----------------------|
| $>65 \text{ ml}/\text{min}$ | Dosis completa | Cada 3 semanas |
| 55 a 65 ml/minuto | 75% | Cada 4 semanas |
| 25 a 54 ml/minuto | 50% | Cada 4 semanas |
| $<25 \text{ ml}/\text{minuto}$ | No tratamiento | No procede |

Ver sección 4.3, para uso en pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática:

No se recomienda ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. Sin embargo estos pacientes necesitan ser tratados con precaución (ver sección 4.4), ya que una proporción del medicamento se excreta en las heces (ver sección 5.2), y habitualmente tales pacientes constituyen un grupo de pronóstico escaso.

Este medicamento no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave, ictericia clínica o enfermedad hepática descompensada y no se recomienda su administración en tales pacientes.

Forma de administración

Administración intravenosa.

Se recomienda que la perfusión se administre durante un período de 15 minutos en 50 a 250 ml de solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) o solución de glucosa (dextrosa) 50mg/ml (5%).

No se debe mezclar el medicamento con otros en el mismo recipiente de perfusión.

Para consultar las instrucciones de reconstitución y dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- no debe utilizarse durante el embarazo, en mujeres que se puedan quedar embarazadas durante el tratamiento, o durante el período de lactancia. Se deberá descartar la existencia de embarazo antes de iniciar el tratamiento con raltitrexed (ver sección 4.6).
- pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 25ml/min).

La administración concomitante con leucovorina (ácido folínico), ácido fólico o preparados vitamínicos que contengan estos compuestos (ver sección 4.5).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

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

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

Una proporción del medicamento se excreta en las heces (ver sección 5.2) por lo tanto, se deberá tratar con precaución a los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada.

No se recomienda la administración del medicamento en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.2).

Se debe evitar el embarazo durante el tratamiento y durante al menos 6 meses después de haber finalizado el tratamiento si un miembro de la pareja recibe raltitrexed (ver sección 4.6).

Raltitrexed es un agente citotóxico y deberá manipularse con precaución de acuerdo con los procedimientos estandarizados para agentes citotóxicos (ver sección 6.6).

Tomudex contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

Leucovorina (ácido folínico), ácido fólico o preparaciones vitamínicas conteniéndolos, no deben administrarse inmediatamente antes o durante el tratamiento con raltitrexed, ya que, pueden interferir con su acción.

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

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

No debe utilizarse Tomudex durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante y hasta 6 meses de finalización del tratamiento(ver sección 5.3).

Lactancia

Antes de iniciar el tratamiento con este medicamento deberá descartarse la existencia de embarazo. Este medicamento no debe administrarse durante el período de lactancia.

Fertilidad

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

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Después de la perfusión de raltitrexed se puede presentar malestar o astenia y la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria puede verse alterada mientras duren tales síntomas.

4.8. Reacciones adversas

Al igual que con otros fármacos citotóxicos, este medicamento puede producir ciertos efectos adversos, principalmente consistentes en efectos reversibles en el sistema hematopoyético, en enzimas hepáticos y del tracto gastro-intestinal.

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

A continuación se enumeran las reacciones adversas clasificadas por órganos, por sistemas y por grupos de frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($\leq 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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

| Clasificación por órganos y sistemas MedDRA | Frecuencia | Reacciones adversas |
|---|--|---|
| Infecciones e infestaciones | Frecuentes | Celulitis |
| | | Septicemia |
| | | Síndrome pseudogripal |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Muy frecuentes | Leucopenia (en particular neutropenia) ^{a,b} |
| | Frecuentes | Anemia ^a |
| | | Trombocitopenia ^{a,b} |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | Muy frecuentes | Anorexia |
| | Frecuentes | Deshidratación |
| Trastornos del sistema nervioso | Frecuentes | Cefalea |
| | | Hipertonía (normalmente, calambres musculares) |
| | | Alteración del gusto |
| Trastornos oculares | Frecuentes | Conjuntivitis |
| Trastornos gastrointestinales | Muy frecuentes | Náuseas ^c |
| | | Diarrea ^{d,e} |
| | | Vómitos ^{c,e} |
| | | Estreñimiento |
| | | Dolor abdominal |
| | Frecuentes | Estomatitis |
| | | Dispepsia |
| | | Ulceración de la boca |
| Frecuencia no conocida | Hemorragia gastrointestinal ^{f,g} | |
| Trastornos hepato biliares | Frecuentes | Hiperbilirrubinemia |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Muy frecuentes | Exantema |
| | Frecuentes | Alopecia |
| | | Prurito |
| | | Sudoración |
| Poco frecuentes | Descamación | |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | Frecuentes | Artralgia |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Muy frecuentes | Astenia ^h |
| | | Fiebre ^h |
| | | Mucositis |
| | Frecuentes | Edema periférico |
| | | Dolor |
| Exploraciones complementarias | Muy frecuentes | Aumento de AST ⁱ |
| | | Aumento de ALT ⁱ |

| Clasificación por órganos y sistemas MedDRA | Frecuencia | Reacciones adversas |
|---|------------|---|
| | Frecuentes | Pérdida de peso Aumento de la fosfatasa alcalina |

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

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

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

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

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

^f Notificación espontánea.

^g La hemorragia gastrointestinal puede asociarse con mucositis y/o trombocitopenia.

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

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

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

4.9. Sobredosis

No se dispone de antídoto clínicamente probado. En el caso de administración accidental o inadvertida de una sobredosis, los datos pre-clínicos consideran que se debe administrar leucovorina. Teniendo en cuenta la experiencia clínica con otros antifolatos, puede administrarse leucovorina por vía intravenosa a dosis de 25 mg/m², cada 6 horas. Cuando el intervalo de tiempo entre la administración de raltitrexed y la administración de leucovorina aumenta, su efectividad en contrarrestar la toxicidad de raltitrexed puede disminuir.

Las manifestaciones que se pueden esperar en caso de sobredosis, son probablemente una forma exagerada de las reacciones adversas previstas con este fármaco, por lo tanto, los pacientes deberán ser cuidadosamente monitorizados para detectar signos de toxicidad gastrointestinal y hematológica,

debiéndose aplicar tratamiento sintomático y medidas generales de soporte para el tratamiento de dicha toxicidad.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos; antimetabolitos; análogos del ácido fólico , código ATC: LO1BA03

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

En los estudios clínicos, dosis intravenosas de 3 mg/m² de raltitrexed cada 3 semanas, han demostrado actividad clínica anti-tumoral con un perfil de toxicidad aceptable en pacientes con cáncer colorrectal avanzado.

Se han llevado a cabo cuatro extensos ensayos clínicos comparativos Fase 3 con raltitrexed y varios regímenes de 5-Fluorouracilo y leucovorina (5FU/LV) en cáncer colorrectal avanzado. En tres de los cuatro ensayos , no se mostró una diferencia estadística del tiempo medio de supervivencia entre el tratamiento con raltitrexed y la combinación de 5FU/LV, mientras que en uno de los ensayos se mostró diferencia estadísticamente significativa en favor del régimen 5FU/LV. Raltitrexed, en monoterapia, fue en términos de tasa de respuesta objetiva, similar a los regímenes 5FU/LV en los cuatro ensayos clínicos de Fase3.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Después de la administración intravenosa de 3,0 mg/m², el perfil concentración-tiempo fue trifásico: las concentraciones máximas, halladas al final de la infusión, fueron seguidas de un descenso inicial rápido de la concentración, que fue seguido por una fase de eliminación lenta. Los parámetros farmacocinéticos clave se presentan a continuación:

Resumen de los parámetros farmacocinéticos medios en pacientes a los que se administró 3,0 mg/m² de raltitrexed por infusión intravenosa

| C _{max} (ng/ml) | AUC _{0-∞} (ng.h/ml) | CL (ml/min) | CL _r (ml/min) | V _{ss} (l) | t _{1/2β} (h) | t _{1/2gamma} (h) |
|-----------------------------|---------------------------------|----------------|-----------------------------|------------------------|--------------------------|------------------------------|
| 656 | 1856 | 51,6 | 25.1 | 548 | 1,79 | 198 |

Claves:

C_{max}: Concentración plasmática máxima plasmática-tiempo

CL: Aclaramiento

V_{ss}: Volumen de distribución en estado de equilibrio

t_{1/2gamma}: Vida media terminal

AUC: Area bajo la curva de concentración

CL_r: Aclaramiento renal

t_{1/2β}: Vida media de la segunda fase

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

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

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

La farmacocinética de raltitrexed fue independiente de la edad y del sexo.

Poblaciones especiales:

La insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina de 25 a 65 ml/min) llevó a una reducción significativa (aproximadamente del 50%) del aclaramiento plasmático de raltitrexed.

La insuficiencia hepática leve a moderada da lugar a una escasa reducción del aclaramiento plasmático (inferior al 25%).

No se ha evaluado la farmacocinética de raltitrexed en la población pediátrica.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

Toxicidad aguda: Los valores de DL₅₀ aproximados para ratón y rata fueron 875-1249 mg/kg y >500 mg/kg, respectivamente. En ratón, niveles de 750 mg/kg y superiores causaron muertes por intoxicación general.

Toxicidad crónica: En estudios de dosis continua durante 1 mes e intermitente durante 6 meses en rata, la toxicidad se relacionó totalmente con la naturaleza citotóxica del fármaco. Los órganos diana principales fueron el tracto gastro-intestinal, la médula ósea y los testículos. En estudios similares en perro, con niveles de dosis acumulativas semejantes a los utilizados clínicamente, se produjeron sólo cambios relacionados farmacológicamente con proliferación tisular. Los órganos diana en perro fueron, no obstante, similares a los de rata.

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

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

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Manitol (E-421)
Fosfato sódico dibásico (heptahidrato)
Hidróxido sódico (E-524).

6.2. Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3. Periodo de validez

3 años.

Una vez reconstituida, la solución es químicamente estable durante 24 horas a 25°C, expuesto a la luz ambiental. Para recomendaciones de almacenamiento ver sección 6.6,

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.
Conservar el vial en el embalaje exterior.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio transparente, neutro Tipo I, con un tapón de goma de bromobutilo y una cápsula de aluminio con una cubierta “flip-off” de plástico, conteniendo 2 mg de raltitrexed.

Envase conteniendo 1 vial.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

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

De acuerdo con las normas establecidas, cuando el medicamento se diluye en solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) o solución de glucosa (dextrosa) 50 mg/ml (5%), se recomienda administrar la solución reconstituida tan pronto como sea posible. La solución reconstituida debe ser utilizada completamente o desecharse en un plazo de 24 horas tras su reconstitución.

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

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

El medicamento debe ser reconstituido, por personal entrenado, en un área designada para la reconstitución de productos citotóxicos. Como cualquier medicamento citotóxico no debe ser manipulado por mujeres embarazadas.

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

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

Si se derrama, deberá limpiarse siguiendo los procedimientos estándar.

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

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

61.452

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

1 Marzo 1997

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre 2021