

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

TOMUDEX 2 mg poeder voor oplossing voor infusie

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

TOMUDEX bevat 2 mg raltitrexed per injectieflacon.

#### Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke injectieflacon bevat 0,26 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor infusie.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van gevorderde colorectalkanker na het falen van behandeling met 5-fluorouracil en behandelingen gebaseerd op folinezuur of in patiënten die niet geschikt zijn voor deze behandelingen.

TOMUDEX in combinatie met cisplatine is geïndiceerd voor de behandeling van chemotherapie-naïeve patiënten met een inoperabel kwaadaardig pleuraal mesotheliom.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Wijze van toediening

Voor instructies over reconstitutie en verdunning van het product voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

##### Dosering

##### **Volwassenen**

De dosering wordt berekend op basis van het lichaamsoppervlak.

De aanbevolen dosis bedraagt 3 mg/m<sup>2</sup>, intraveneus toegediend in 50 tot 250 ml 0,9 % NaCl oplossing voor injectie of 5 % glucose oplossing voor injectie. Er wordt aanbevolen de infusie toe te dienen over een korte periode van 15 minuten. Er mogen geen andere geneesmiddelen gemengd worden met de infusie.

De behandeling mag om de 3 weken herhaald worden indien geen tekens van toxiciteit optreden.

Opvoeren van de dosis boven 3 mg/m<sup>2</sup> wordt niet aanbevolen, aangezien hogere dosissen gepaard gaan met een verhoogde incidentie van levensbedreigende of fatale toxiciteit.

Vooraleer de behandeling aan te vangen en vóór elke toediening moeten uitgebreide testen uitgevoerd worden: bepalen van het bloedbeeld (inclusief het differentiële bloedbeeld en de bloedplaatjes), de levertransaminasen, het serum bilirubine en het serumcreatinine.

Vóór de behandeling moet het totaal aantal witte bloedcellen hoger zijn dan 4000/mm<sup>3</sup>, het aantal neutrofielen hoger dan 2000/mm<sup>3</sup> en het aantal bloedplaatjes hoger dan 100.000/mm<sup>3</sup>.

In geval van optreden van toxiciteit dient de volgende toediening uitgesteld te worden totdat de symptomen of klinische tekenen van toxiciteit afnemen. In het bijzonder zouden tekenen van gastro-intestinale toxiciteit (diarree of mucositis) en hematologische toxiciteit (neutropenie of trombocytopenie) volledig moeten verdwenen zijn, vooraleer de volgende toediening toegelaten is.

Patiënten die tekenen van gastro-intestinale toxiciteit vertonen, zouden minstens wekelijks hun bloedbeeld moeten laten controleren op tekenen van hematologische toxiciteit.

In functie van de ergste graad van gastro-intestinale en hematologische toxiciteit die geobserveerd werd tijdens de vorige behandeling en aangenomen dat zulke toxiciteit volledig verdwenen is, worden volgende dosisaanpassingen aanbevolen:

- \* 25 % dosisreductie: bij patiënten met WGO graad 3 hematologische toxiciteit (neutropenie of trombocytopenie) of WGO graad 2 gastro-intestinale toxiciteit (diarree of mucositis).
- \* 50 % dosisreductie: bij patiënten met WGO graad 4 hematologische toxiciteit (neutropenie of trombocytopenie) of WGO graad 3 gastro-intestinale toxiciteit (diarree of mucositis).

Eens een dosisvermindering toegepast werd, moeten alle volgende toedieningen gebeuren aan deze gereduceerde dosis.

De behandeling dient te worden gestaakt in geval van een WGO graad 4 gastro-intestinale toxiciteit (diarree of mucositis) of in het geval van een WGO graad 3 gastro-intestinale toxiciteit geassocieerd met een WGO graad 4 hematologische toxiciteit. Bij patiënten die dergelijke toxiciteit vertonen moet onmiddellijk een symptomatische behandeling ingesteld worden, o.a. intraveneuze hydratatie en beenmergondersteuning. Bovendien wijzen preklinische gegevens erop dat toediening van leucovorine (folinezuur) overwogen moet worden. Uit klinische ervaring met andere antimetaboliëten blijkt dat leucovorine elke 6 uur intraveneus gegeven mag worden aan een dosis van 25 mg/m<sup>2</sup>, totdat de symptomen verdwenen zijn. Verder gebruik van TOMUDEX bij deze patiënten is niet aangewezen.

Het is noodzakelijk dat het dosisreductieschema strikt gevolgd wordt aangezien de kans op levensbedreigende en fatale toxiciteit toeneemt indien de dosis niet wordt verminderd of indien de behandeling niet in functie van de toxiciteit wordt stopgezet.

### *Cisplatine*

Indien gebruikt in combinatie met TOMUDEX moet cisplatine toegediend worden na elke infusie met TOMUDEX. De aanbevolen dosis cisplatine bedraagt 80 mg/m<sup>2</sup> als intraveneuze infusie gedurende 1 tot 2 uur. In geval van toxiciteit moet de volgende geplande dosis opgeschort worden tot de tekenen die wijzen op een toxische werking afnemen, zoals bij TOMUDEX. Patiënten moeten voldoende gehydrateerd worden vóór en na toediening van cisplatine en hebben mogelijk een anti-emetische behandeling nodig. Deze en andere aanbevelingen rond de dosering en de wijze van toediening van cisplatine staan in de Samenvatting van de Productkenmerken van dit geneesmiddel.

### **Bejaarden**

Dosering en toedieningswijze: zie rubriek "Volwassenen".

Nochtans moet TOMUDEX met de nodige voorzichtigheid toegediend worden bij bejaarden (zie ook rubriek 4.4).

### **Pediatrische patiënten**

Er is geen relevante indicatie voor het gebruik van TOMUDEX bij kinderen.

De vrijstelling voor de klasse geneesmiddelen die bestemd is om een adenocarcinoom in de darmen en het rectum te behandelen, is van toepassing op TOMUDEX.

TOMUDEX kreeg een productspecifieke vrijstelling voor de behandeling van een pleuraal mesothelioom voor alle pediatrische patiënten.

**Nierinsufficiëntie**

Bij patiënten met een abnormaal serumcreatinine vóór het starten van de behandeling of vóór één van de volgende toedieningen, moet een creatinineklaring uitgevoerd of berekend worden.

Indien voor de patiënten met een normaal serumcreatinine het serumcreatinine niet volledig overeenstemt met de creatinineklaring, omwille van factoren als ouderdom of significant gewichtsverlies, moet dezelfde procedure gevolgd worden.

Indien de creatinineklaring  $\leq 65$  ml/min bedraagt, worden volgende dosisaanpassingen aanbevolen:

Tabel 1: dosisaanpassing bij nierinsufficiëntie

Creatinineklaring (ml/min)	Dosering als percentage van 3,0 mg/m <sup>2</sup>	Posologie
> 65	100 %	elke 3 weken
55 tot 65	75 %	elke 4 weken
25 tot 54	50 %	elke 4 weken
< 25	behandeling niet aanbevolen (zie rubriek 4.3)	-

**Leverinsufficiëntie**

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie.

Nochtans, daar het geneesmiddel gedeeltelijk via de feces wordt uitgescheiden (zie eveneens rubriek 5.2) en daar deze patiënten gewoonlijk een slechtere prognose hebben, dienen patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie met voorzichtigheid te worden behandeld (zie rubriek 4.4).

Hoewel het gebruik van TOMUDEX bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie niet bestudeerd werd, is het gebruik van TOMUDEX bij patiënten met klinische geelzucht of gedecompenseerde leverinsufficiëntie niet aanbevolen.

**4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

TOMUDEX (raltitrexed) is niet aangewezen bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 25 ml/min).

TOMUDEX mag niet toegediend worden aan zwangere vrouwen, aan vrouwen die zwanger kunnen worden tijdens de behandeling of aan vrouwen die borstvoeding geven. Een mogelijke zwangerschap moet uitgesloten worden alvorens een behandeling met TOMUDEX te starten (zie rubriek 4.6).

TOMUDEX is niet aangewezen voor gebruik bij kinderen, aangezien de veiligheid en de doeltreffendheid niet werd geëvalueerd in deze patiëntengroep.

Toediening van leucovorine (folinezuur), foliumzuur of vitaminebereidingen dewelke deze agentia bevatten, met TOMUDEX is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.5)

**4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

TOMUDEX dient enkel te worden toegediend door of onder toezicht van een arts die ervaring heeft op het gebied van chemotherapie en van de behandeling van de daarmee gepaard gaande toxiciteit.

Patiënten die behandeld worden, moeten een adequate begeleiding krijgen zodat tekenen van mogelijke toxiciteit of bijwerkingen (voornamelijk diarree) waargenomen worden en onmiddellijk behandeld worden (zie ook rubriek 4.2).

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met beenmergdepressie, bij patiënten die onlangs uitgebreid radiotherapeutisch behandeld werden en bij verzwakte patiënten.

Oudere patiënten zijn gevoeliger voor de toxische effecten van TOMUDEX. Omdat de nierfunctie met het ouder worden vaak achteruitgaat en de plasmaklaring van raltitrexed afneemt bij een verstoorde nierfunctie, bestaat de kans dat raltitrexed zich opstapelt bij oudere patiënten. Een adequate monitoring van bijwerkingen dient verzekerd te worden, in het bijzonder wat tekenen van gastro-intestinale toxiciteit (diarree en mucositis) en myelosuppressie (neutropenie, trombocytopenie, infectie) betreft. De dosis moet indien nodig beperkt en/of uitgesteld worden.

Daar TOMUDEX gedeeltelijk wordt uitgescheiden via de faeces, dienen patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie met voorzichtigheid te worden behandeld (zie rubriek 5.2). De behandeling met TOMUDEX van patiënten met ernstige leverinsufficiëntie is niet aangewezen.

Zwangerschap dient vermeden te worden tijdens de behandeling en tot ten minste 6 maanden na het stopzetten van de behandeling indien één van de partners TOMUDEX krijgt toegediend (zie ook rubriek 4.6).

TOMUDEX is een cytotoxicum en moet toegediend worden volgens de normale procedures die voor zulke geneesmiddelen gelden (zie rubriek 6.6).

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Leucovorine (folinezuur), foliumzuur of vitaminepreparaten die deze bestanddelen bevatten, mogen niet toegediend worden onmiddellijk vóór of tijdens behandeling met TOMUDEX aangezien zij kunnen interfereren met de werking van TOMUDEX.

De volgende interacties werden niet specifiek met Tomudex gerapporteerd maar wel met andere chemotherapeutische producten, daarom wordt aangeraden deze met voorzichtigheid te gebruiken:

- *Vaccin tegen gele koorts; risico op algemene fatale vaccinziekte*
- *Levende vaccins; risico op algemene vaccinziekte, mogelijk fataal. Dit risico is verhoogd bij patiënten waarbij het immuunsysteem reeds wordt onderdrukt door onderliggende ziekte. Gebruik, indien mogelijk een niet-levend vaccin.*

Raltitrexed wordt grotendeels ongewijzigd afgevoerd door de nieren. Daarom kan gelijktijdige toediening van nefrotoxische geneesmiddelen als cisplatine zorgen voor een vertraagde verwijdering van raltitrexed. Met deze combinatie moet dan ook zorgvuldig worden omgesprongen. Indien nodig moet de creatinineklaring nauwgezet worden opgevolgd.

Aangezien raltitrexed voor 93 % aan plasmaproteïnen wordt gebonden is een interactie met andere sterk proteïnegebonden geneesmiddelen mogelijk. *In vitro* werd evenwel geen interactie met warfarine waargenomen. Gegevens suggereren dat actieve tubulaire secretie kan bijdragen tot de renale excretie van raltitrexed. Dit zou aanleiding kunnen geven tot een mogelijke interactie met andere actief uitgescheiden geneesmiddelen zoals de niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's). Uit een overzicht van de klinische studies werden echter geen klinisch significante interacties waargenomen bij patiënten tegelijkertijd behandeld met TOMUDEX en NSAID's, warfarine of een ander geneesmiddel.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Vruchtbaarheid

Vruchtbaarheidsstudies bij ratten wijzen erop dat raltitrexed de mannelijke vruchtbaarheid kan verstoren. Drie maanden nadat de dosering is stopgezet, herstelt de vruchtbaarheid zich volledig.

##### Zwangerschap

TOMUDEX mag niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap of bij vrouwen die tijdens de behandeling zwanger zouden kunnen worden (zie rubriek 5.3).

Zwangerschap moet uitgesloten worden vooraleer met de behandeling wordt gestart.

Zwangerschap moet vermeden worden indien één van de partners behandeld wordt met TOMUDEX en minstens tot 6 maanden na het beëindigen van de behandeling.

### Borstvoeding

TOMUDEX mag niet toegediend worden aan vrouwen die borstvoeding geven (zie ook rubriek 4.3).

### 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

TOMUDEX kan na infusie aanleiding geven tot malaise of asthenie. Besturen van voertuigen en gebruik van machines kunnen bemoeilijkt worden wanneer deze symptomen optreden.

### 4.8 Bijwerkingen

Zoals andere cytotoxica, kan TOMUDEX aanleiding geven tot bepaalde bijwerkingen. Dit zijn hoofdzakelijk reversibele effecten t.h.v. het hematopoïetisch weefsel, de leverenzymen en het gastro-intestinaal stelsel.

Volgende tabel geeft de mogelijke bijwerkingen weer die kunnen optreden bij behandeling met TOMUDEX

Bijwerkingen worden als volgt geclassificeerd: Zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); Vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); Soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); Zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); Zeer zelden ( $< 1/10.000$ ); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Tabel 2: Bijwerkingen bij patiënten behandeld met TOMUDEX voor gevorderd colorectalkanker ingedeeld per systeem/orgaanklasse en frequentie

Systeem/orgaanklassen	Frequentie	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak	Cellulitis Sepsis Griepachtig ziektebeeld
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer vaak	Leukopenie (neutropenie in het bijzonder) <sup>a b</sup> Anemie <sup>a</sup>
	Vaak	Trombocytopenie <sup>a b</sup>
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer vaak	Anorexie
	Vaak	Dehydratatie
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Hoofdpijn Hypertonie (meestal spierkrampen) Vervorming van de smaak
Oogaandoeningen	Vaak	Conjunctivitis
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Nausea <sup>c</sup> Diarree <sup>de</sup> Braken <sup>ce</sup> Constipatie Abdominale pijn
	Vaak	Stomatitis Dyspepsie Ulceraties t.h.v de mond
	Niet bekend	Gastrointestinale bloeding <sup>fg</sup>
Lever- en galaandoeningen	Vaak	Hyperbilirubinemie
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	Rash
	Vaak	Alopecie Pruritus Zweten
	Soms	Desquamatie
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Vaak	Arthralgie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Asthenie <sup>h</sup> Koorts <sup>h</sup> Mucositis
	Vaak	Perifeer oedeem Pijn Malaise
Onderzoeken	Zeer vaak	Toename in AST <sup>i</sup> Toename in ALT <sup>i</sup>
	Vaak	Gewichtsverlies Verhoging van de alkalische fosfatasen

<sup>a</sup> Leucopenie (neutropenie in het bijzonder), anemie en trombocytopenie, alleen of in combinatie, zijn meestal licht tot matig en treden op in de eerste of tweede week na toediening, met normalisatie in de loop van de derde week.

<sup>b</sup> Ernstige (WGO graad 3 en 4) leukopenie (neutropenie in het bijzonder) en trombocytopenie (WGO graad 4) kunnen optreden en kunnen levensbedreigend of fataal zijn, in het bijzonder wanneer zij samengaan met tekenen van gastro-intestinale toxiciteit.

<sup>c</sup> Nausea en braken zijn meestal licht (WGO graad 1 en 2), treden meestal op in de eerste week volgend op toediening van TOMUDEX en verdwijnen met anti-emetica.

<sup>d</sup> Diarree is meestal licht tot matig (WGO graad 1 en 2) en kan voorkomen op het even welk ogenblik volgend op toediening van TOMUDEX. Niettemin kan ernstige diarree (WGO graad 3 en 4) voorkomen en gepaard gaan met gelijktijdige hematologische onderdrukking, voornamelijk leukopenie (neutropenie in het bijzonder).

Afhankelijk van de ernst van de bijwerkingen kan het mogelijk zijn dat de behandeling moet onderbroken worden of de dosis moet gereduceerd worden (zie ook rubriek 4.2).

<sup>e</sup> Diarree en braken kan ernstig zijn en kan onbehandeld leiden tot dehydratie, hypovolemie en nierfalen

<sup>f</sup> Afkomstig van spontane rapportering.

<sup>g</sup> Gastro-intestinale bloedingen kunnen gepaard gaan met mucositis en/of trombocytopenie.

<sup>h</sup> Asthenie en koorts waren meestal licht tot matig volgend op de eerste week van toediening van TOMUDEX en reversibel.

Ernstige asthenie kan optreden en kan samen voorkomen met malaise en een griepachtig ziektebeeld.

<sup>i</sup> Toename in AST en ALT waren meestal asymptomatisch en zelfbeperkend wanneer zij niet geassocieerd waren met de progressie van de onderliggende ziekte.

### Kwaadaardig pleuraal mesotheliom (in combinatie met cisplatine)

**Tabel 3:** Bijwerkingen bij patiënten behandeld met TOMUDEX in combinatie met cisplatine voor gevorderd kwaadaardig pleuraal mesotheliom ingedeeld per systeem/orgaanklasse en frequentie

Systeem/orgaanklassen	Frequentie	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	Zeer vaak	Infectie zonder neutropenie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer vaak	Neutropenie
	Vaak	Leukopenie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer vaak	Anorexie
	Vaak	Dehydratie

**Tabel 3:** Bijwerkingen bij patiënten behandeld met TOMUDEX in combinatie met cisplatine voor gevorderd kwaadaardig pleuraal mesothelioom ingedeeld per systeem/orgaanklasse en frequentie

Systeem/orgaanklassen	Frequentie	Bijwerking
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Hoofdpijn Duizeligheid Sensorische neuropathie
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Zeer vaak	Tinnitus
	Vaak	Gehoorverlies
Ademhalingsstelsel-, borstkas en mediastinumaandoeningen	Zeer vaak	Hoesten, dyspneu, pijn op de borst (niet-cardiaal, en niet-pleuritisch), pleuritische pijn
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zeer vaak	Misselijkheid Braken Constipatie Diarree Stomatitis/faryngitis
	Vaak	Buikpijn Gastritis
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	Haaruitval
	Vaak	Zweten, uitslag/afschilfering
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Vaak	Artralgie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Vermoeidheid Oedeem Koorts zonder neutropenie
	Vaak	Gewichtsverlies

De meeste bijwerkingen waren slechts mild tot matig (CTC graad 1 of 2) en de enige bijwerkingen met graad 3 of 4 die bij minstens 5% van de patiënten voorkwamen, waren misselijkheid, braken, vermoeidheid en dyspneu.

Laboratoriumabnormaliteiten met graad 3 of 4 die bij minstens 5% van de patiënten voorkwamen, waren neutropenie (16%) en leukopenie (7%).

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten,

[www.fagg.be](http://www.fagg.be) - Afdeling Vigilantie:

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)

e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

#### **4.9 Overdosering**

Er is geen klinisch bewezen antidotum beschikbaar. In het geval van een overdosis t.g.v. een onoplettendheid of een accidentele toediening wijzen preklinische gegevens erop dat toediening van leucovorine in overweging moet genomen worden.

Uit klinische ervaring met andere antimetaboliëten blijkt dat leucovorine om de 6 uur I.V. mag toegediend worden, aan een dosis van 25 mg/m<sup>2</sup>.

Naarmate het tijdsinterval tussen de TOMUDEX toediening en de leucovorine toediening toeneemt, vermindert zijn effectiviteit om de toxiciteit tegen te werken.

De te verwachten symptomen van overdosering zijn vermoedelijk een ergere vorm van de te verwachten bijwerkingen na toediening van het geneesmiddel.

Patiënten moeten daarom zorgvuldig gecontroleerd worden wat betreft gastro-intestinale en hematologische toxiciteit.

Symptomatische behandeling en standaard ondersteunende maatregelen moeten toegepast worden.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

**Farmacotherapeutische categorie:** Anti-metaboliëten; **ATC-code:** L01B A03

Raltitrexed (TOMUDEX) is een foliumzuuranaloog en behoort tot de antimetaboliëten. Het is een krachtige inhibitor van het enzym thymidylaatsynthase (TS).

Vergeleken met andere antimetaboliëten zoals 5-fluorouracil en methotrexaat werkt raltitrexed als een rechtstreekse en specifieke TS inhibitor.

TS is een sleutelenzym in de de novo synthese van thymidine trifosfaat, een nucleotide noodzakelijk voor de synthese van desoxyribonucleïnezuur (DNA). Inhibitie van TS geeft aanleiding tot DNA-fragmentatie en tot celdood.

Raltitrexed wordt in de cel opgenomen met behulp van een gereduceerde folaatcarrier en wordt dan door het enzym folyl-polyglutamaat-synthetase (FPGS) grotendeels omgezet tot polyglutamaten. Deze polyglutamaten worden weerhouden in de cel en zijn nog krachtigere inhibitoren van TS. Door de omzetting van raltitrexed tot polyglutamaten wordt de doeltreffendheid op het vlak van TS-inhibitie verhoogd en neemt de duur van de TS-inhibitie toe, waardoor de antitumorale werking toeneemt.

Het omzetten tot polyglutamaten zou ook kunnen bijdragen tot een verhoogde toxiciteit, omwille van de retentie van het geneesmiddel in gezonde weefsels.

In klinische studies bij patiënten met gevorderde colorectalkanker, werd voor TOMUDEX aan een dosis van 3 mg/m<sup>2</sup> intraveneus toegediend om de 3 weken, een klinische antitumorale activiteit aangetoond met een aanvaardbaar toxiciteitsprofiel.

Vier grote klinische studies in colorectalkanker werden uitgevoerd met TOMUDEX.

Van de drie vergelijkende studies toonden twee studies geen statistisch significant verschil aan tussen TOMUDEX en de combinatie van 5-fluorouracil met folinezuur wat de overlevingstijd betreft, terwijl één studie een statistisch significant verschil toonde in het voordeel van de combinatie 5-fluorouracil met folinezuur.

TOMUDEX was als monotherapie in alle studies even doeltreffend als de combinatie van 5-fluorouracil met folinezuur voor wat betreft de objectieve respons.

Er werden twee klinische studies uitgevoerd met TOMUDEX in combinatie met een platinaverbinding bij de behandeling van chemotherapie-naïeve patiënten met een kwaadaardig mesothelioom. In een fase III-studie bleek de algemene overleving statistisch significant groter met TOMUDEX en cisplatine dan met cisplatine alleen, met een objectieve respons van 24%.

### 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na intraveneuze toediening van 3 mg/m<sup>2</sup> aan patiënten verloopt het farmacokinetisch profiel trifasisch: de piekconcentratie, op het einde van de infusie, wordt vooreerst gevolgd door een snelle initiële concentratiedaling en vervolgens door een trage eliminatiefase.

Zie farmacokinetische parameters in onderstaande tabel:

**Tabel 4:** farmacokinetische parameters

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

N.B. C<sub>max</sub>: maximale plasmaconcentratie  
 AUC: Oppervlakte onder de plasmaconcentratie-tijdscurve  
 Cl: plasmaklaring  
 Cl<sub>r</sub>: renale klaring  
 V<sub>ss</sub>: steady state distributievolume  
 t<sub>1/2β</sub>: halfwaardetijd van de tweede steady state fase  
 t<sub>1/2γ</sub>: terminale halfwaardetijd

De piekconcentraties van raltitrexed nemen bij de verschillende geteste klinische dosissen lineair toe met de dosis.

Bij herhaalde toedieningen met tussentijden van 3 weken, wordt geen klinisch significante accumulatie van raltitrexed in het plasma waargenomen bij patiënten met een normale nierfunctie.

Behalve de te verwachten intracellulaire omzetting naar polyglutamaten wordt raltitrexed voornamelijk (ongeveer 50 %) onveranderd uitgescheiden in de urine.

Raltitrexed wordt ook uitgescheiden via de feces; ongeveer 15 % van de radioactieve dosis wordt geëlimineerd over een periode van 10 dagen.

In een studie met radioactief gemerkt raltitrexed [<sup>14</sup>C], werd ongeveer de helft van het gemerkte raltitrexed niet teruggevonden tijdens de duur van de studie. Dit veronderstelt dat een deel van de raltitrexed dosis na het beëindigen van de testperiode (29 dagen) in de weefsels aanwezig bleef, misschien onder de vorm van raltitrexed polyglutamaten.

Op dag 29 werden sporen van het gemerkte raltitrexed waargenomen in rode bloedcellen.

Lichte tot matige leverinsufficiëntie geeft aanleiding tot een geringe reductie van de plasmaklaring (minder dan 25 %).

Lichte tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring: 25-65 ml/min) geeft aanleiding tot een significante reductie (ongeveer 50 %) van de raltitrexed plasmaklaring.

De farmacokinetiek van raltitrexed is onafhankelijk van leeftijd en geslacht.  
 De farmacokinetische parameters werden niet geëvalueerd bij kinderen.

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Perivasculaire tolerantie in dierstudies toonde geen enkele significante irriterende reactie aan.

#### Acute toxiciteit

De benaderende LD<sub>50</sub> waarden bij muizen en ratten bedragen respectievelijk 875 tot 1249 mg/kg en >500 mg/kg. Bij muizen leidden waarden van 750 mg/kg en hoger tot de dood omwille van algemene toxiciteit.

#### Chronische toxiciteit

In studies bij ratten (studie met 1 maand continue dosering en studie met 6 maanden intermitterende dosering) was de toxiciteit volledig gerelateerd aan de cytotoxische eigenschappen van het geneesmiddel. De voornaamste doelorganen waren de gastro-intestinale tractus, het beenmerg en de testes. In gelijkaardige studies bij honden veroorzaakten cumulatieve dosisniveaus, vergelijkbaar met de waarden gebruikt in de klinische praktijk, enkel wijzigingen aan proliferatieweefsel ten gevolge van de farmacologische werking. De doelorganen bij de hond waren daarom vergelijkbaar met deze bij ratten.

### Mutageniciteit

TOMUDEX vertoonde geen mutageniciteit in de Ames-test of in bijkomende testen gebruik makend van *E. coli* of ovariumcellen van Chinese hamsters. TOMUDEX veroorzaakte toegenomen chromosoomschade in een *in vitro* onderzoek met humane lymfocyten. Dit effect verbeterde door toevoeging van thymidine, waardoor bevestigd werd dat dit effect te wijten is aan de anti-metabole eigenschappen van het geneesmiddel. Een *in vivo* micronucleus studie bij ratten toonde aan dat bij cytotoxische doses, TOMUDEX chromosoomschade kan veroorzaken in het beenmerg.

### Voortplantingstoxiciteit

Vruchtbaarheidsstudies bij ratten tonen aan dat TOMUDEX de mannelijke vruchtbaarheid kan aantasten. Drie maanden na stopzetten van de toediening werd de vruchtbaarheid terug normaal. TOMUDEX veroorzaakte embryonale letaliteit en foetale misvormingen bij drachtige ratten.

### Carcinogeniciteit

Het carcinogeen vermogen van TOMUDEX werd niet geëvalueerd.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol, dinatriumwaterstoffosfaat, natriumhydroxide en stikstof

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

### 6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Na oplossing is TOMUDEX bij bewaring beneden 25°C en bij daglicht chemisch stabiel gedurende ten minste 24 uur. (zie ook rubriek 6.6).

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie en verdunning, zie rubriek 6.3

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

3 injectieflacons.

### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

#### a) Oplossen

Aan elke injectieflacon, die 2 mg raltitrexed bevat, moet 4 ml steriel water voor injectie toegevoegd worden, zodat een 0.5 mg/ml oplossing bekomen wordt.

De TOMUDEX oplossing mag gedurende maximum 24 uur in de koelkast (2-8°C) bewaard worden en moet niet tegen licht beschermd worden.

#### b) Verdunnen

De geschikte dosis van de TOMUDEX oplossing (0.5 mg/ml) moet vervolgens verdund worden met 50 tot

250 ml 0.9 % NaCl oplossing voor injectie of 5% glucoseoplossing voor injectie.

De verdunde oplossing wordt toegediend als een korte intraveneuze infusie over een periode van 15 minuten.

Er wordt aanbevolen de verdunde oplossing zo snel mogelijk na het verdunnen toe te dienen in overeenstemming met de geldende richtlijnen. De verdunning moet volledig opgebruikt zijn of vernietigd worden binnen de 24 uur na het bereiden van de TOMUDEX oplossing. De verdunning moet niet tegen licht beschermd worden.

Noch TOMUDEX, noch het oplosmiddel of de verdunningsmiddelen bevatten een antimicrobieel bewaarmiddel. Daarom moet TOMUDEX opgelost en verdund worden onder aseptische voorwaarden.

Gedeeltelijk gebruikte injectieflacons of verdunningen mogen niet bewaard worden voor gebruik bij andere patiënten.

Elke ongebruikte injectie of oplossing moet verwijderd worden volgens de voor cytotoxica gebruikelijke methode.

TOMUDEX moet gemanipuleerd worden door daartoe opgeleid personeel, in speciale ruimtes bestemd voor het oplossen van cytotoxica. Zwangere vrouwen mogen niet met cytotoxica in aanraking komen.

Het oplossen gebeurt best in een afzonderlijke ruimte, bv. onder laminaire airflow en met het werkoppervlak bedekt met wegwerppapier, absorberend langs de ene zijde en geplastificeerd langs de andere zijde.

Geschikte beschermende kledij, ook wegwerp-chirurgische handschoenen en een veiligheidsbril, moeten gedragen worden.

In geval van contact met de huid, moet deze onmiddellijk en grondig gewassen worden met water. Wanneer geneesmiddel in de ogen terecht komt, moet grondig gespoeld worden met zuiver water gedurende minstens 10 minuten, waarbij de oogleden worden opengetrokken. Er moet een arts geraadpleegd worden.

Gemorst materiaal dient te worden opgeruimd volgens de hiervoor gebruikelijke procedures. Afval moet verbrand worden volgens de voor cytotoxica gebruikelijke methode.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Hospira Benelux BV  
Pleinlaan 17  
1050 Brussel  
België

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

BE177825

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16/12/1996  
Datum van laatste verlenging:

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

09/2023  
Goedkeuring: 10/2025

