

GUÍA PARA MÉDICOS "Dear Doctor"

La siguiente información de seguridad complementa la información del prospecto de **EPIXTIE®** y tiene como finalidad recordar las principales pautas para el adecuado manejo de la medicación para disminuir los riesgos identificables, potenciales o desconocidos del pralatrexato.

Este medicamento se encuentra bajo un plan de gestión de riesgos.

ACCION TERAPÉUTICA

Antimetabolito.

Código ATC: L01BA05.

INDICACIONES

EPIXTIE® está indicado para el tratamiento de los pacientes con linfoma periférico de células T (LPCT o PTCL, por sus siglas en inglés) en recaída o refractario.

Esta indicación se basa en la tasa de respuesta global.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/ PROPIEDADES

Mecanismo de acción

Pralatrexato es un análogo de los folatos. Actúa inhibiendo, en forma competitiva, la dihidrofolato reductasa. Además, es un inhibidor competitivo de la poliglutamilación llevada a cabo por la enzima folil poliglutamil sintetasa. Esto da como resultado una depleción de la timidina y otras moléculas biológicas cuya síntesis depende de la transferencia de un solo carbono.

Farmacodinamia

Se desconoce la relación exposición-respuesta a pralatrexato y el curso temporal de las respuestas farmacodinámicas.

Farmacocinética

Se ha evaluado la farmacocinética de pralatrexato en 10 pacientes con LPCT que recibieron la dosis recomendada de 30 mg/m² una vez por semana. La exposición sistémica total (AUC) y la concentración plasmática máxima (C_{máx}) se incrementó proporcionalmente

Pralatrexato es una mezcla racémica de los diastereoisómeros S y R. Se evaluó los parámetros farmacocinéticos de pralatrexato en 10 pacientes con LPCT, que recibieron la dosis recomendada de 30 mg/m² una vez por semana. La exposición sistémica total del pralatrexato (AUC) y la concentración plasmática máxima (C_{máx}) aumentaron en forma proporcional con la dosis de 30 a 325 mg/m² (10,8 veces la dosis recomendada aprobada). No se observó acumulación de pralatrexato.

Distribución

El volumen de distribución en el periodo de meseta de los diastereoisómeros (S y R) del pralatrexato, fueron de 105 L y 37 L, respectivamente.

La unión a proteínas del pralatrexato fue del 67% *in vitro*.

Eliminación

El aclaramiento sistémico total de los diastereoisómeros del pralatrexato fue de 417 ml/min (diastereoisómero S) y de 191 ml/min (diastereoisómero R).

La vida media de eliminación fue de 12 – 18 horas (coeficiente de variación [CV] 60 – 120%).

Metabolismo

El pralatrexato, *in vitro*, no se metaboliza significativamente por las isoenzimas de la CYP450 o glucuronidasas.

Excreción

Luego de una sola administración de pralatrexato (30 mg/m²), aproximadamente el 34% de la dosis de pralatrexato se excretó sin cambios por la orina. Luego de una dosis de pralatrexato radiomarcado, el 39% (CV = 28%) de la dosis fue recuperada en orina sin cambios y el 34% (CV = 88%) en la materia fecal sin cambios y/o algunos de los metabolitos. El 10% (CV = 95%) fue exhalado en 24 horas.

Poblaciones Especiales

No se observó un efecto clínico significativo en los parámetros farmacocinéticos de pralatrexato entre hombres y mujeres. No se estudió los efectos del deterioro hepático sobre la farmacocinética de pralatrexato.

Pacientes con deterioro renal

Luego de la administración de una sola dosis de pralatrexato, la exposición media del diastereoisómeros S y del R fueron comparables en los pacientes con deterioro renal leve a moderado (aclaramiento de creatinina 30 a 59 ml/min/1,73 m²) comparados con los pacientes con deterioro renal severo (aclaramiento de creatinina 15 a 29 ml/min/1,73 m²).

La fracción media de la dosis administrada excretada como diastereoisómeros inalterados en la orina (f_e) disminuyó con la disminución de la función renal.

Estudios de interacción de drogas

Ensayos clínicos

La coadministración de probenecid (un inhibidor de la resistencia a múltiples drogas asociada a la proteína 2 [MRP2], *in vitro*), arrojó como resultado un aclaramiento de pralatrexato retrasado.

Estudios *in vitro*

Enzimas del citocromo P450: Pralatrexato no induce o inhibe las enzimas del citocromo P450.

Sistemas de transporte: Pralatrexato es sustrato de BCRP, MRP2, MRP3 y OATP1B3, pero no es sustrato de la P-gp, OATP1B1, OCT2, OAT1, o OAT3.

Pralatrexato inhibe a la MRP2 y MRP3, pero no lo hace con la P-gp, BCRP, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1, u OATP1B3. MRP3 es un transportador que afecta el transporte del etoposido y teniposido.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Ácido fólico

Los pacientes deben tomar ácido fólico de 1,0 a 1,25 mg por vía oral una vez al día comenzando 10 días antes a la primera dosis de **EPIXTIE®**. Deberán continuar con ácido fólico durante todo el tratamiento con **EPIXTIE®** y hasta 30 días después de la última dosis de **EPIXTIE®**.

Vitamina B₁₂

Los pacientes, también, deben recibir suplementos con vitamina B₁₂ 1 mg por vía intramuscular dentro de las 10 semanas antes de la primera dosis de **EPIXTIE®** y luego cada 8 a 10 semanas.

Las subsiguientes aplicaciones de vitamina B₁₂ pueden aplicarse el mismo día de tratamiento con **EPIXTIE®**.

Dosis recomendada

La dosis recomendada de **EPIXTIE®** es 30 mg/m² administrado en bolo

intravenoso (IV) durante 3 a 5 minutos, en forma semanal durante 6 semanas en ciclos de 7 semanas hasta la progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable.

Modificación de la dosis en pacientes con deterioro renal y enfermedad renal en estadio terminal

- Deterioro renal severo (aclaramiento de creatinina 15 a 29 ml/min/1,73m²): disminuir la dosis de **EPIXTIE®** a 15 mg/m².
- Enfermedad renal en estadio terminal (aclaramiento de creatinina menor que 15 ml/min/1,73m²) paciente con o sin diálisis: se debe evitar la administración de **EPIXTIE®**. Si los potenciales beneficios de la administración superan a los potenciales riesgos, se debe monitorear la función renal y disminuir la dosis de **EPIXTIE®** basándose en las reacciones adversas.

Monitoreo y modificación de dosis por reacciones adversas

Monitoreo

Se debe controlar al paciente, al inicio de la terapia y luego en forma semanal, evaluando el hemograma y la severidad de la mucositis. Se deben controlar los parámetros bioquímicos del paciente, incluyendo función hepática y renal, antes de empezar la primera y cuarta dosis de cada ciclo.

Recomendación para la modificación de la dosis

Antes de la administración de **EPIXTIE®**:

- ✓ La mucositis debe ser de grado ≤ 1
- ✓ El recuento de plaquetas debe ser $\geq 100.000/\text{mm}^3$ antes de la primera dosis y $\geq 50.000 / \text{mm}^3$ para todas las dosis subsiguientes.
- ✓ El recuento absoluto de neutrófilos debe ser $\geq 1.000/\text{mm}^3$.

Las modificaciones de la dosis por reacciones adversas se detallan en las siguientes tablas.

Modificación de la dosis por mucositis			
Grado de mucositis el día de tratamiento^a	Acción	Dosis recomendada luego de la recuperación a grado 0 o 1	
		Pacientes sin deterioro renal severo	Pacientes con deterioro renal severo
Grado 2	Omitir la dosis	Continuar con la dosis anterior	Continuar con la dosis anterior
Grado 2, recurrencia	Omitir la dosis	20 mg/m ²	10 mg/m ²
Grado 3	Omitir la dosis	20 mg/m ²	10 mg/m ²
Grado 4	Suspender la terapia	-----	-----

^aSegún los criterios de toxicidad común del Instituto Nacional del Cancer (NCI – CTCAE, versión 3.0).

Modificación de la dosis por mielosupresión				
Hemograma del día de tratamiento	Duración de la toxicidad	Acción	Dosis recomendada luego de la recuperación	
			Pacientes sin deterioro renal severo	Pacientes con deterioro renal severo
Plaquetas < 50.000 / mm ³	1 semana	Omitir dosis	Continuar con la dosis anterior	Continuar con la dosis anterior

	2 semanas	Omitir dosis	20 mg/m ²	10 mg/m ²
	3 semanas	Suspender la terapia	-----	-----
RAN 500 – 1.000/mm ³ y sin fiebre	1 semana	Omitir dosis	Continuar con la dosis anterior	Continuar con la dosis anterior
RAN 500 – 1.000/mm ³ con fiebre o RAN menor a 500/mm ³	1 semana	Omitir la dosis, aplicar factores estimulantes de colonias (G-CSF)	Continuar con la dosis anterior con G-CSF o GM-CSF	Continuar con la dosis anterior con G-CSF o GM-CSF
	2 semanas o recurrencia	Omitir la dosis, aplicar factores estimulantes de colonias (G-CSF)	20 mg/m ² con G-CSF o GM-CSF	10 mg/m ² con G-CSF o GM-CSF
	3 semanas o segunda recurrencia	Suspender la terapia	-----	-----

G-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos; GM-CSF: factor estimulante de colonias de macrófagos y granulocitos

Modificación de la dosis de EPIXTIE® por otras reacciones adversas			
Grado de toxicidad al día de tratamiento^a	Acción	Dosis recomendada luego de la recuperación a grado 2 o menor	
		Pacientes sin deterioro renal severo	Pacientes con deterioro renal severo
Grado 3	Omitir dosis	20 mg/m ²	10 mg/m ²
Grado 4	Suspender el tratamiento	-----	-----

^a Según los criterios de toxicidad común del Instituto Nacional del Cancer (NCI – CTCAE, versión 3.0)

Preparación y administración

Las drogas para administración parenteral deben ser inspeccionadas visualmente para evaluar la presencia de partículas y decoloración antes de la administración, siempre y cuando el contenido y continente lo permitan. No se deben usar los frascos que exhiban partículas o decoloración.

EPIXTIE® es un agente antineoplásico citotóxico. Se deberá tener especial cuidado para su manipulación y eliminación. Si **EPIXTIE®** entra en contacto con la piel, se deberá lavar en forma inmediata y minuciosamente con agua y jabón. Si entra en contacto con las membranas mucosas, se debe enjuagar minuciosamente con agua. Se debe extraer, en forma aséptica, la dosis calculada de **EPIXTIE®** del número apropiado de frasco/s dentro de una jeringa para su inmediato uso. **EPIXTIE®** no se debe diluir.

EPIXTIE® se debe administrar sin diluir en forma intravenosa durante 3 a 5 minutos a través de la vía intravenosa.

Una vez retirada la dosis, se deben descartar los frascos que no fueron utilizados.

CONTRAINDICACIONES

No se han descrito hasta el momento.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Supresión de la medula ósea

Pralatrexato puede causar la supresión de la medula ósea, que se expresa como trombocitopenia, neutropenia y/o anemia. Estas toxicidades fueron causales de la mayoría de la suspensión del tratamiento, omisión en la dosis y disminución de la dosis.

En el estudio de registro, el promedio para el inicio de la trombocitopenia (grado ≥ 3) fue de 15 días, con una duración media de 16 días.

En cuanto a la neutropenia, el comienzo fue a los 22 días (grado ≥ 3), pero con una duración media de 8 días, que probablemente refleje el uso de factores estimulantes de colonias (v.gr.: G-CSF).

La administración de vitamina B₁₂ y de ácido fólico puede disminuir el riesgo de supresión de la medula ósea relacionada a la terapia.

Se debe monitorear, mediante un hemograma completo, antes de cada dosis de **EPIXTIE®**. De acuerdo con los recuentos del RAN y plaquetas, se podrá disminuir u omitir la dosis de **EPIXTIE®**.

Mucositis

El tratamiento con pralatrexato puede causar mucositis.

La administración de vitamina B₁₂ y de ácido fólico puede disminuir el riesgo de mucositis.

Se debe evaluar el grado de mucositis una vez por semana. Si se observa una mucositis \geq grado 2, se debe omitir y/o reducir la dosis.

Reacciones dermatológicas

De los 689 pacientes que recibieron por lo menos 1 dosis de pralatrexato, 346 (50%) experimentaron al menos un evento adverso (relacionado con la piel y las faneras), independientemente de su casualidad. Los eventos adversos más comunes fueron alopecia (12%), prurito (7%) y erupciones (7%).

Seis casos (tanto en el ensayo clínico como en la fase de farmacovigilancia), fueron fatales. Estos eventos severos, generalmente, ocurrieron luego de la primera dosis en pacientes con enfermedad dérmica extensa y se asociaron con otros eventos adversos, donde se pueden citar, mucositis, neutropenia y/o infección. Estos eventos dermatológicos incluyeron exfoliación, ulceración y necrólisis toxica epidérmica.

En 27 pacientes (4%) se reportaron eventos adversos grado 3 – 5 en la piel y tejido subcutáneo, de estos 23 pacientes tuvieron toxicidad dermatológica relacionada con el tratamiento. Dentro de ellos podemos citar: dolor, prurito y úlceras de piel, erupciones exfoliativas, eritrodisestesia palmo plantar, lesiones dérmicas y erupción toxica de la piel. En forma global, 17 pacientes (2,5%), se consideraron que experimentaron reacciones dermatológicas importantes relacionadas con el tratamiento.

Sin embargo, en el ensayo de registro, 7 pacientes (6%) reportaron eventos grado 3. No hubo reportes de grado 4 – 5. Se comunico eventos adversos grado 3 en 6 pacientes (5%), donde se incluyeron dos pacientes con úlceras de piel, 1 paciente con erupción eritematosa y erupción con prurito y pacientes con prurito, lesiones dérmicas y urticaria. Dos pacientes (2%), reportaron, SAE dermatológicos, ambos fueron hospitalizados por manejo de las úlceras (en un caso grado 1 y el otro grado 2).

Se debe monitorear estrechamente las reacciones dermatológicas, con la finalidad de disminuir o discontinuar el **EPIXTIE®** en función de la gravedad.

Además, hay que tener en cuenta, que la toxicidad dermatológica se presenta en forma precoz, generalmente, luego de la primera dosis. Otro factor muy importante, es que no se presentaron pródromos para ser utilizados para realizar tratamientos.

Infecciones

La susceptibilidad a las infecciones (neumonía, sepsis y herpes zoster) en pacientes en tratamiento con pralatrexato pueden estar aumentadas como resultado de la mielo supresión (neutropenia, pancitopenia), los esquemas de quimioterapia previas y la enfermedad de base. En el estudio de registro de pralatrexato, se reportaron el 6% de pacientes que experimentaron grado ≥ 3 sepsis; 3% tuvieron grado ≥ 3 herpes zoster y 5% grado ≥ 3 neumonía.

Eventos tromboembólicos

Se comunicaron 5 SAE, sobre eventos tromboembólicos en el ensayo clínico de registro. Todos estos fueron grado 3 o 4. Cuatro de estos pacientes, según criterio de los investigadores, no se consideraron relacionados en el pralatrexato). Un paciente con un tromboembolismo pulmonar fue evaluado por los investigadores, llegando a la conclusión de estar posiblemente relacionado con el pralatrexato. Según la información provista, de estos pacientes, un paciente resolvió en forma completa su SAE, en otro mejoro su condición y en los tres restantes fueron dados de alta. Uno de estos, presento un infarto cerebral, que fue tratado con aspirina, con resolución completa del cuadro. Otro paciente sufrió una trombosis de la vena subclavia que se trató con heparina y warfarina. Tuvo una mejoría de su cuadro y fue dado de alta.

Disnea

Se reportaron 6 casos de desórdenes respiratorios en el ensayo clínico de registro. Estos tuvieron: disnea, disnea de ejercicio y neumonitis. En 4 pacientes se reportó disnea, todos grados ≥ 3 , los que no se consideraron relacionados con el pralatrexato, un evento de disnea de ejercicio posiblemente relacionada con el pralatrexato, pero en el contexto de una paciente con infiltración de los pulmones por linfoma y 1 evento de neumonitis, con sospecha de reacción de hipersensibilidad. No se reportó hallazgos de eosinofilia en sangre periférica en ninguno de estos pacientes.

Síndrome de lisis tumoral

Se comunico síndrome de lisis tumoral en pacientes con desordenes linfoproliferativos en el desarrollo de ensayos clínicos. De estos, 3 pacientes tenían diagnóstico de PTCL. En todos los casos, la toxicidad fue grado 3 - 4. El comienzo de esta tuvo un rango entre 3 a 51 días luego de la administración de pralatrexato. La duración del síndrome tuvo un rango de 7 a 14 días. Dos pacientes abandonaron la terapia. Los pacientes con enfermedad voluminosa y aquellos que responden al pralatrexato pueden tener un mayor riesgo de desarrollar un síndrome de lisis tumoral. Los pacientes que experimentan pueden desarrollar complicaciones metabólicas, dentro de las que se incluyen hiperuricemia y falla renal aguda. El manejo del síndrome de lisis tumoral debe ser manejado con la indicación profiláctica de alopurinol y una adecuada hidratación. De presentarse este síndrome, se debe actuar rápidamente.

Toxicidad hepática

Pralatrexato puede causar toxicidad hepática y anormalidades en las pruebas de función hepática. La presencia de anormalidades de pruebas hepáticas persistentes puede ser indicador de toxicidad hepática y requerir una modificación de la dosis o discontinuación del tratamiento.

Se debe monitorear la función hepática, en forma periódica. De acuerdo con los valores de estos, se deberá discontinuar **EPIXTIE®** hasta la recuperación de los valores normales, ajustar la dosis o discontinuar el tratamiento.

Aumento del riesgo de toxicidad y deterioro renal

Los pacientes con deterioro renal severo (aclaramiento de creatinina de 15 a < 30 mg/min/1,73 m²), pueden tener mayor riesgo de reacciones adversas por el aumento de la concentración en sangre de la droga. Se debe disminuir la dosis de

EPIXTIE® en pacientes con deterioro renal severo.

Se reportaron reacciones adversas serias, dentro de las que se incluyen necrólisis tóxica epidérmica y mucositis, en pacientes con enfermedad renal en estadio final bajo diálisis, a quienes se les administro pralatrexato. Se debe evitar el uso de **EPIXTIE®** en pacientes con enfermedad renal en estadio final, con o sin tratamiento de diálisis. Si el beneficio potencial supera a los riesgos potenciales, se debe monitorear la función renal y disminuir la dosis de **EPIXTIE®** basándose en las reacciones adversas.

Falla renal

Se informaron dos episodios de falla renal (SAE), ambos dentro del ensayo clínico de registro. Ambos casos fueron grado 3 – 4 en severidad. Según criterios de investigador, estos no se relacionaron con el pralatrexato. Uno de los casos, fue fatal. En el otro caso se suspende el tratamiento por progresión de enfermedad. En ninguno de estos casos, hubo evidencia de falla renal aguda debido a toxicidad renal por efecto del pralatrexato.

Hallazgos de laboratorio

Hematología

En el estudio clínico de registro, se reportaron neutropenia y plaquetopenia, en 49 pacientes (44%) y 53 pacientes (48%), respectivamente. De estos – neutropenia – 21 pacientes (19%) fueron grado 3 y en 10 (9%) fueron grado 4. En el caso de las plaquetas, 17 pacientes (15%) tuvieron plaquetopenia grado 3 y 25 pacientes (23%), grado 4.

5 pacientes (5%), tuvieron recuento de plaquetas – en algún punto del tratamiento – menores a $10.000 / \text{mm}^3$ –. Dos de estos pacientes discontinuaron el tratamiento por la trombocitopenia. Se disminuyo la dosis (20 mg/m^2) en dos pacientes. Un paciente discontinuo el tratamiento por progresión de enfermedad.

Una disminución clínicamente significativa de los valores de hemoglobina se reportó, en el 41% de los pacientes.

De forma general, la disminución de los valores hematológicos fue mayor en los pacientes con enfermedades hematológicas, que en aquellos con tumores sólidos.

Bioquímica

El análisis de los parámetros bioquímicos sugiere que el pralatrexato tiene una toxicidad hepática potencial. El evento más frecuente es el aumento de la ASAT, en 19 pacientes (17%) y ALAT en 18 pacientes (16%) y de estos últimos 7 pacientes (%) tuvieron valores de ALAT de grado 3. Sin embargo, no se reportaron toxicidad grado 4 (transaminasas). En cuanto a los valores de bilirrubina, 3 pacientes (3%) tuvieron episodios de grado 3 y un pacientes (1%), tuvo grado 4. Los parámetros de función renal – creatinina – se reportaron elevados en todos los ensayos clínicos, tanto sea de registro como otros. Pero, en todos en una baja frecuencia. Dos pacientes (2%) tuvieron grado 3 y un paciente (1%) tuvo grado 4. La hipocalcemia se comunicó en un 23%.

Toxicidad embrio fetal

Basándose en los hallazgos en animales y su mecanismo de acción, pralatrexato puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Pralatrexato provoco toxicidad a nivel del embrión y del feto, en ratas y conejos. Se debe informar a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto. Se debe aconsejar a las mujeres con potencial de reproducción, sobre el uso de medidas de contracepción eficaces durante el tratamiento con **EPIXTIE®** y por lo menos seis meses después de la última dosis.

Se debe informar a los hombres con parejas con potencial reproductivo sobre el uso de medidas de contracepción eficaces durante el tratamiento con **EPIXTIE®** y por los menos tres meses después de la última dosis.

Interacciones

Efecto de otras drogas sobre el pralatrexato

La coadministración con probenecid (un inhibidor de la resistencia a multidrogas asociada a la proteína 2 [MRP2], *in vitro*) dio como resultado la disminución en el aclaramiento de pralatrexato; esto puede aumentar las concentraciones plasmáticas de pralatrexato, con la posibilidad de aumentar el riesgo de reacciones adversas. Se debe evitar la administración concurrente de probenecid u otras drogas antiinflamatorias no esteroideas. Si es imposible evitar la administración en forma conjunta, se debe monitorear a los pacientes para evitar el aumento de reacciones adversas.

Estudios *in vitro*

Citocromo P450 (CYP): El pralatrexato no inhibe o induce las enzimas de la citocromo P450.

Sistema de transporte: El pralatrexato es un sustrato de la BCRP, MRP2, MRP3 y OATP1B3, pero no es un sustrato de la P-gp, OATP1B1, OCT2, OAT1 u OAT3. Pralatrexato inhibe a la MRP2 y MRP3, pero no inhibe a la P-GP, BCRP, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1 u OATP1B3. MRP3 es un transportador que puede afectar el transporte de etopósido y tenipósido.

Embarazo

Basándose en hallazgos sobre estudios en animales y su mecanismo de acción, pralatrexato puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. No hay datos suficientes del uso de pralatrexato en mujeres embarazadas para evaluar el riesgo asociado con la droga. Pralatrexato fue tóxico para el embrión y el feto en ratas y conejos cuando se administró esta droga durante la organogénesis en una dosis 1,2% (0,012 veces) de la dosis clínica sobre la base de mg/m². Se debe informar a la mujer embarazada los riesgos potenciales para el feto.

Se desconoce el riesgo de base para los defectos de nacimiento mayores y abortos espontáneos. Todos los embarazos tienen un riesgo de base para defectos mayores en el nacimiento, pérdida u otras evoluciones adversas.

Datos en animales

Pralatrexato fue tóxico para el embrión y para el feto en ratas con la administración intravenosa de 0,06 mg/kg/día (0,36 mg/m²/día o cerca del 1,2% de la dosis clínica sobre la base de mg/m²). Esta dosis fue administrada, durante la gestación, desde el séptimo día hasta el vigésimo día. El tratamiento con pralatrexato causó una disminución dependiente de la dosis de la viabilidad fetal que se manifiesta como un aumento en resorciones tardías, tempranas y totales. También, se comunicó un aumento de las pérdidas pos-implante dependientes de la dosis. En conejos, la administración intravenosa de 0,03 mg/kg/día (0,36 mg/m²/día) o dosis mayores, entre el octavo y el vigésimo primer día de gestación, causó abortos y letalidad fetal. Esta toxicidad se manifestó como resorciones precoces y totales, pérdida pos-implante y disminución del número total de fetos vivos.

Lactancia

No hay datos sobre la presencia de pralatrexato en leche materna o sus efectos sobre la lactancia o la producción de leche. Habida cuenta que muchas drogas se excretan por la leche y por el potencial de reacciones adversas serias en los infantes por esta droga, se debe advertir a las mujeres de no amamantar durante el tratamiento con **EPIXTIE®** y por una semana luego de la última dosis.

Mujeres y hombres con potencial reproductivo

Pralatrexato puede causar daño fetal cuando se la administra a la mujer embarazada.

Prueba de embarazo

Se debe verificar el estado del potencial reproductivo de las mujeres antes del inicio del tratamiento con **EPIXTIE®**.

Anticoncepción

Mujeres

Se debe avisar a las mujeres con potencial reproductivo sobre la utilización de métodos de anticoncepción efectivos durante la terapia con **EPIXTIE®** y por lo menos seis meses después de la última dosis.

Hombres

Se le debe comunicar a los hombres con potencial reproductivo el uso de métodos de anticoncepción efectivos durante la terapia con **EPIXTIE®** y por lo menos tres meses después de la última dosis.

Uso pediátrico

No se estableció la seguridad y efectividad de pralatrexato en este tipo de población.

Uso geriátrico

En el estudio de registro de pralatrexato, en pacientes con LPCT el 36% de los pacientes (n = 40) tenían 65 o más años. No se observaron diferencias en cuanto a seguridad y eficacia entre pacientes basándose en la edad (< 65 años comparado con pacientes de 65 años o más). Habida cuenta de la contribución de la excreción renal sobre el aclaramiento del pralatrexato (aproximadamente el 34%) y la disminución de la función renal relacionada con la edad puede producirse una disminución en el aclaramiento y un aumento proporcional en la exposición plasmática. En general, la selección de la dosis en pacientes ancianos debería ser cautelosa, reflejando la mayor frecuencia de deterioro de la función hepática, renal o cardíaca y las enfermedades concomitantes o el uso de otras drogas. Habida cuenta que los pacientes añosos pueden tener un riesgo aumentado, se debe monitorear a estos de manera cercana. En caso de eventos adversos se debe omitir la dosis, ajustar la dosis o suspender la droga.

Deterioro renal

No se recomiendan modificaciones de la dosis en pacientes con deterioro renal leve o moderado (aclaramiento de creatinina: 30 a 59 ml/min/1,73 m²). En aquellos pacientes con deterioro renal severo (aclaramiento de creatinina: 15 a 29 ml/min/1,73 m²) se debe disminuir la dosis de **EPIXTIE®**.

Se han reportado reacciones adversas serias, incluyendo necrólisis tóxica epidérmica y mucositis, en pacientes con enfermedad renal en estadio terminal, con diálisis. Evitar el uso de pralatrexato en pacientes con enfermedad renal en estadio terminal con o sin diálisis. Si el potencial beneficio supera al potencial riesgo, se puede administrar **EPIXTIE®** con un estrecho monitoreo de la función renal y con la disminución de la dosis de **EPIXTIE®** basándose en las reacciones adversas.

REACCIONES ADVERSAS

Experiencia en los ensayos clínicos

Debido a que los estudios clínicos fueron realizados en condiciones muy variables, la frecuencia de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos no puede compararse directamente con lo que puede observarse en la práctica médica.

Linfoma periférico de células T

La seguridad de pralatrexato fue evaluada en 111 pacientes con LPCT, en un ensayo clínico de un solo brazo, donde los pacientes recibieron una dosis de inicio de 30 mg/m² una vez por semana durante 6 semanas, en ciclos de 7 semanas. La duración media del tratamiento fue de 70 días (rango 1 día a 1,5 años). La mayoría de los pacientes (69% / n = 77), recibieron la dosis objetivo durante la duración del tratamiento. De forma global, se administró el 85% de la dosis programada. El 44% de los pacientes (n = 49) experimentaron un evento adverso serio mientras

se encontraban en el estudio o dentro de los treinta días posteriores a la última dosis de pralatrexato. Los eventos adversos serios más comunes (> 3%) fueron, dejando de lado la causalidad, fiebre, mucositis, sepsis, neutropenia febril, deshidratación, disnea y trombocitopenia. Se reportó una muerte por paro cardio respiratorio en un paciente con mucositis y neutropenia febril. En los ensayos clínicos, las muertes por mucositis, neutropenia febril, sepsis y pancitopenia se reportaron en un 1,2% de los pacientes que recibieron dosis entre 30 mg/m² a 325 mg/m².

El 33% de los pacientes (n = 25) discontinuaron el tratamiento con pralatrexato debido a reacciones adversas. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia como motivo de suspensión del tratamiento fueron mucositis (6%) y trombocitopenia (5%).

Las reacciones adversas más comunes (> 35%) fueron mucositis, trombocitopenia, náuseas y fatiga.

La siguiente tabla resume las reacciones adversas más frecuentes.

Reacciones adversas en (≥ 10%) pacientes que recibieron pralatrexato en el estudio clínico			
	Pralatrexato N = 111		
	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
	%	%	%
Cualquier evento adverso	100	43	31
Mucositis ^a	70	17	4
Trombocitopenia ^b	41	14	19 ^b
Náuseas	40	4	0
Fatiga	36	5	2
Anemia	34	15	2
Constipación	33	0	0
Pirexia	32	1	1
Edema	30	1	0
Tos	28	1	0
Epistaxis	26	0	0
Vómitos	25	2	0
Neutropenia	24	13	7
Diarrea	21	2	0
Disnea	19	7	0
Hipocalcemia	15	4	1
Anorexia	15	3	0
Erupción	15	0	0
Prurito	14	2	0
Dolor faríngeo laríngeo	14	1	0
Pruebas de función hepática anormales ^c	13	5	0
Dolor abdominal	12	4	0
Dolor en las extremidades	12	0	0
Leucopenia	11	3	4
Dolor de espalda	11	3	0
Sudores nocturnos	11	0	0
Astenia	10	1	0
Infección del tracto	10	1	0

respiratorio superior			
Taquicardia	10	0	0

^a La mucositis incluye estomatitis o inflamación de la mucosa de los tractos gastrointestinal y genitourinario.

^b Cinco pacientes con recuento de plaquetas < 10.000/mm³.

^c Las pruebas de función hepática anormal incluye aumento de la alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa y aumento de las transaminasas.

Experiencia pos-mercadeo

Las siguientes reacciones adversas fueron identificadas durante la fase pos-aprobación de pralatrexato. Debido a que estas reacciones se reportaron en forma voluntaria por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a la droga.

Reacciones dermatológicas: Necrólisis toxica epidérmica.

SOBREDOSIFICACIÓN

No existe información disponible sobre el tratamiento de la sobredosis de pralatrexato. De ocurrir un episodio de sobredosis, se deben instituir las medidas de soporte necesarias para el tratamiento médico. Basándose en el mecanismo de acción de pralatrexato, debería considerarse la inmediata administración de leucovorina.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez:

0800-444-8694

(011) 4962-6666 / 2247

Centro Nacional de Intoxicaciones Hospital A. Posadas:

0800-333-0160

(011) 4654-6648 / 4658-7777

Hospital Fernandez:

(011) 4801-7767 / 4808-2655

PRESENTACIONES

EPIXTIE® 20 mg/ml: envase conteniendo un frasco ampolla.

EPIXTIE® 40 mg/2 ml: envase conteniendo un frasco ampolla.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original a una temperatura entre 2°C y 8°C.

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS

Si considera que alguno de los efectos adversos es grave o no está mencionado en este prospecto, informe a:

Bioprofarma Bagó S.A.

(011) 4016-6200

farmacovigilancia@bioprofarma.com

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede también llamar o completar la ficha que se encuentra en la web de ANMAT

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Manuel Vilanova
Director Medico
Bioprofarma Bagó