



1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

BEXAROTENO

2. VIA DE ADMINISTRACION

VIA ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: otros agentes antineoplásicos.
Código ATC: L01XX25

3.1. Farmacodinamia

Mecanismo de acción

El Bexaroteno es una sustancia sintética que ejerce su acción biológica a través de una fijación selectiva y de la activación de tres receptores de retinoides X (RXR): α , β , y γ . Una vez activados, dichos receptores funcionan como factores de transcripción que regulan procesos tales como diferenciación y proliferación celular, apoptosis y sensibilización a la insulina. La capacidad de los RXR de formar heterodímeros con distintos receptores que tienen importancia en la función celular y en la fisiología indica que las actividades biológicas del Bexaroteno son más diversas que las de las sustancias que activan los receptores de ácido retinoico (RAR).

In vitro, Bexaroteno inhibe la proliferación de líneas de células tumorales de origen hematopoyético y escamoso.

In vivo, Bexaroteno produce regresión tumoral en algunos modelos animales y previene la inducción tumoral en otros. Pese a ello, se desconoce el mecanismo de acción exacto del Bexaroteno en el tratamiento de linfoma cutáneo de células T (LCCT).

3.2. Farmacocinética

Absorción

La farmacocinética fue lineal hasta una dosis de 650 mg/m².

Los valores de la vida media de eliminación terminal en general fueron de entre una y tres horas. Tras la administración repetida de dosis de una vez al día a niveles de dosificación de 230 mg/m², los C_{max} y AUC en algunos pacientes fueron inferiores a los valores respectivos de dosis unitaria. No se observó evidencia de acumulación prolongada. Al nivel de dosis diaria inicial recomendada (300 mg/m²), los parámetros farmacocinéticos de dosis diarias unitarias y repetidas de Bexaroteno fueron similares.





Distribución

Unión/distribución proteica: el Bexaroteno se fija mucho (>99%) a las proteínas plasmáticas. No se ha evaluado que los órganos o tejidos absorban el Bexaroteno.

Biotransformación/Metabolismo:

Los metabolitos de Bexaroteno en plasma comprenden 6 - y 7- hidroxí- Bexaroteno y 6 -y 7- oxo - Bexaroteno.

Estudios in vitro sugieren la glucuronidación como vía metabólica y que el citocromo P450 3A4 es la principal isozima del citocromo P450 responsable de la formación de los metabolitos de oxidación. Basado en la unión in vitro y el perfil de activación de receptor de retinoide de los metabolitos y en las cantidades relativas de metabolitos individuales en plasma, los metabolitos apenas tienen impacto en el perfil farmacológico de la activación del receptor retinoide por el Bexaroteno.

Eliminación/Excreción:

Ni el Bexaroteno ni sus metabolitos se excretan en la orina en cantidades apreciables. El aclaramiento renal estimado del Bexaroteno es de menos de 1 mL/minuto. La excreción renal no es una vía de eliminación significativa para el Bexaroteno.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

Bexaroteno no es genotóxico. No se han realizado estudios de carcinogenicidad. No se han realizado estudios de fertilidad; pero en perros sexualmente inmaduros se observó aspermatogénesis reversible (estudios de 28 días) y degeneración testicular (estudio de 91 días). Cuando se administró Bexaroteno durante seis meses a perros sexualmente maduros, no se observaron efectos testiculares. No pueden descartarse los posibles efectos sobre la fertilidad. El Bexaroteno, lo mismo que la mayoría de los retinoides fue teratogénica y embriotóxica en un tipo de ensayo animal a exposiciones sistémicas que se pueden conseguir clínicamente en humanos. Se produjeron cataratas irreversibles en la parte posterior del cristalino en ratas y perros tratados con Bexaroteno a exposiciones sistémicas que se pueden conseguir clínicamente en humanos. No se conoce la etiología de este resultado. No se ha excluido el efecto adverso de formación de cataratas en humanos del tratamiento con Bexaroteno a largo plazo.

4. INDICACIONES

Tratamiento de pacientes adultos con diagnóstico de Linfoma Cutáneo de Células T (LCCT) en estado avanzado refractario a terapia sistémica.





5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos: 300 mg/m²/día. El nivel de dosificación podrá ser modificado por el médico tratante hasta un máximo de 400 mg/m²/día o disminuir hasta 100 mg/m²/día, según la respuesta clínica del paciente.

5.2. Dosis máxima

Adultos: 400 mg/m²/día.

5.3. Poblaciones especiales

Población pediátrica:

No se ha establecido la eficacia y seguridad de Bexaroteno en niños (menores de 18 años). No se dispone de datos.

Pacientes de edad avanzada:

Del número total de pacientes con LCCT en estudios clínicos, un 61% tenía más de 60 años, siendo un 30% mayor de 70 años. No se observaron diferencias en seguridad entre los pacientes mayores de 70 años y los más jóvenes, pero no se puede descartar una sensibilidad mayor al Bexaroteno entre algunas de las personas de más edad. En estas últimas deberá emplearse la dosis normal.

Insuficiencia renal:

No se han realizado estudios formales en pacientes con insuficiencia renal. Los datos farmacocinéticos clínicos indican que la eliminación urinaria del Bexaroteno y sus metabolitos es una ruta de excreción menos importante para el Bexaroteno. En todos los pacientes evaluados, el aclaramiento renal calculado de Bexaroteno fue de menos de 1 mL/minuto. En vista de los datos limitados, se vigilará muy de cerca a los pacientes con insuficiencia renal mientras reciben el tratamiento de Bexaroteno.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Las cápsulas de Bexaroteno se deben tomar en dosis única oral diaria con una comida. La cápsula no se debe masticar.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)





- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Trastornos del sistema sanguíneo y linfático

Muy frecuentes: Leucopenia

Frecuentes: Reacción parecida a linfoma, linfadenopatía, anemia hipocrómica.

Poco frecuentes: Discrasia sanguínea, púrpura, alteración de la coagulación, incremento del tiempo de coagulación, anemia, trombocitopenia, trombocitemia, eosinofilia, leucocitosis, linfocitosis.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Vómito, diarrea, náusea, anorexia, alteración de las pruebas de función hepática, queilitis, sequedad de boca, estreñimiento, flatulencia.

Poco frecuentes: Pancreatitis, insuficiencia hepática, afección gastrointestinal.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes: Hiperlipemia, hipercolesterolemia.

Frecuentes: Aumento de peso, incremento de GOT, incremento de GPT, incremento de deshidrogenasa láctica, incremento de creatinina, hipoproteinemia.

Poco frecuentes: Gota, bilirrubinemia, aumento de nitrógeno ureico en sangre (BUN), descenso de lipoproteína de alta densidad (HDL).

Trastornos endocrinos

Muy frecuentes: Hipotiroidismo

Frecuentes: Afección tiroidea

Poco frecuentes: Hipertiroidismo

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuentes: Albuminuria, función renal anormal.

Trastornos cardiovasculares

Frecuentes: Edema periférico

Poco frecuentes: Taquicardia, hemorragia, hipertensión, edema, vasodilatación, varices

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Mareos, hipoestesia, insomnio

Poco frecuentes: Ataxia, neuropatía, vértigo, hiperestesia, depresión, agitación.





Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: Dolor de huesos, artralgia, mialgia

Poco frecuentes: Miastenia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes: Dermatitis exfoliativa, prurito, erupción

Frecuentes: Úlceras de la piel, alopecia, hipertrofia cutánea, nódulos cutáneos, acné fulminante, sudoración, piel seca, afección cutánea

Poco frecuentes: Supuración serosa, herpes simple, erupción pustulosa, decoloración de la piel, afección capilar, afección de las uñas.

Trastornos oculares

Frecuentes: Ojos secos, afección de los ojos.

Poco frecuentes: Catarata especificada, ambliopía, defecto del campo visual, lesión de la córnea, visión anormal, blefaritis, conjuntivitis

Trastornos auditivos

Frecuentes: Sordera

Poco frecuentes: Afección del oído

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Dolor, cefalea, astenia

Frecuentes: Reacción alérgica, infección, escalofríos, dolor abdominal, alteraciones hormonales.

Poco frecuentes: Neoplasia, fiebre, celulitis, infección parasitaria, afección de las mucosas, dolor de espalda, pruebas de laboratorio anormales

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

Efectos de otras sustancias sobre el Bexaroteno:

No se han realizado estudios formales para evaluar las interacciones farmacológicas con Bexaroteno. Sobre la base del metabolismo oxidante del Bexaroteno por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4), la administración simultánea con otros sustratos CYP3A4, tales como ketoconazol, itraconazol, inhibidores de las proteasas, claritromicina y eritromicina pueden producir, en teoría, un aumento de las concentraciones de Bexaroteno en plasma.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Además, la administración simultánea con otros inductores CYP3A4, tales como rifampicina, fenitoína, dexametasona o fenobarbital pueden producir en teoría una reducción de las concentraciones de Bexaroteno en plasma.

Se aconseja precaución en caso de combinarlo con sustratos de CYP3A4 que tengan un margen terapéutico estrecho, es decir, agentes inmunosupresores (ciclosporina, tacrolimus, sirolimus) al igual que con citotóxicos metabolizados por CYP3A4, como ciclofosfamida, etopósido, finasteride, ifosfamida, tamoxifeno, alcaloides de la vinca.

Un análisis poblacional de concentraciones plasmáticas de Bexaroteno en pacientes con LCCT indicó que la administración concomitante de gemfibrozilo ocasionó importantes aumentos en las concentraciones plasmáticas de Bexaroteno. Se desconoce el mecanismo de esta interacción. En condiciones parecidas, las concentraciones de Bexaroteno no se vieron afectadas por la administración concomitante de atorvastatina o levotiroxina. No se recomienda la administración concomitante de gemfibrozilo con Bexaroteno.

Efectos del Bexaroteno en otras sustancias: existen indicios de que el Bexaroteno puede inducir CYP3A4, por lo que la administración repetida de Bexaroteno puede provocar una autoinducción de su metabolismo y, especialmente a dosis superiores a 300 mg/m²/día, puede incrementarse la tasa metabólica y reducirse las concentraciones plasmáticas de otras sustancias metabolizadas por el citocromo P450 3A4, como tamoxifeno. Por ejemplo, el Bexaroteno puede reducir la eficacia de los anticonceptivos orales.

Bexaroteno podría intensificar la acción de la insulina, la acción de medicamentos que aumentan la secreción de insulina (como sulfonilureas) o la acción de medicamentos que aumentan la sensibilidad a la insulina (como tiazolidindionas) produciendo hipoglucemia.

En un estudio clínico, los valores de área bajo curva (AUC) y Cmax fueron substancialmente más elevados tras la administración de una comida rica en grasa frente a los valores tras la administración de una solución de glucosa.

Dado que los datos de seguridad y eficacia de los ensayos clínicos se basan en la administración con alimento, se recomienda administrar las cápsulas de Bexaroteno con las comidas.

Sobre la base del metabolismo oxidante del Bexaroteno por el citocromo P450 3A4, el zumo de pomelo (tomate) puede potenciar, en teoría, las concentraciones plasmáticas de Bexaroteno.

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

Los valores de CA125 en pacientes con cáncer ovárico pueden potenciarse con el tratamiento de Bexaroteno.





8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Este producto produce malformaciones congénitas por lo que es obligatorio en hombres jóvenes en edad reproductiva en asegurar la contracepción durante y hasta un mes después de suspendido el medicamento; así mismo, en mujeres jóvenes en edad reproductiva y susceptibles de quedar embarazadas, debe realizarse una prueba de embarazo dos semanas antes de instituir el tratamiento, así como informar a la paciente que durante y hasta un mes después de finalizar el tratamiento con este producto, no debe quedar embarazada por el riesgo de malformaciones. El médico tratante debe obtener el consentimiento del paciente, en vista de los riesgos que se derivan del uso de este producto.

Realizar evaluación periódica de parámetros hematológicos, funcionalismo hepático y renal, perfil lipídico, función tiroidea antes, durante y después del uso de este producto.

Realizar evaluación oftalmológica periódica. Pacientes diabéticos en tratamiento.

Los pacientes que estén recibiendo Bexaroteno no deberán donar sangre.

8.2. Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de Bexaroteno en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. Basado en la comparación de exposiciones de animales y pacientes al Bexaroteno, no ha quedado demostrado un margen de seguridad para teratogenicidad en humanos. Si este medicamento se usa inadvertidamente durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras recibe este medicamento, deberá informarse a la paciente del posible peligro para el feto.

Una semana antes de empezar el tratamiento de Bexaroteno, deberá obtenerse una prueba de embarazo negativa. Deberá usar un sistema anticonceptivo eficaz desde el momento de la prueba de embarazo negativa, de la iniciación del tratamiento, durante el mismo y por lo menos durante un mes después de terminar o suspender el tratamiento.

Si la anticoncepción es necesaria, se recomienda el empleo simultáneo de dos formas fiables de anticoncepción. El Bexaroteno puede potencialmente inducir enzimas metabólicas y reducir así en teoría la eficacia de los anticonceptivos estro-progestativos.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Por lo tanto, si se contempla el empleo de Bexaroteno en una mujer en edad fértil, se recomienda el uso concomitante de un método anticonceptivo fiable no hormonal. Los pacientes varones con parejas sexuales embarazadas, posiblemente embarazadas, o que puedan llegar a estarlo, deberán usar condones durante el coito mientras estén tomando Bexaroteno y por lo menos durante un mes después de la última dosis.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

8.3. Lactancia

Se desconoce si el Bexaroteno se excreta en la leche humana.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia materna mientras dure el tratamiento y por lo menos un mes después de terminar o suspender el tratamiento.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes

Mujeres en edad fértil que no toman medidas eficaces de control de natalidad.

Historial de pancreatitis.

Hipercolesterolemia e hipotrigliceridemia incontroladas.

Hipervitaminosis A.

Enfermedad tiroidea no controlada.

Insuficiencia hepática.

Infección sistémica activa.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante la lactancia.

Menores de 18 años.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

No se han descrito experiencias clínicas por sobredosis de Bexaroteno. En estudios clínicos se han administrado dosis de hasta 1000 mg/m²/día de Bexaroteno sin efectos tóxicos agudos. Dosis unitarias de 1500 mg/kg (9000 mg/m²) y 720 mg/kg (14400 mg/m²) fueron toleradas sin toxicidad significativa por ratas y perros, respectivamente.

10.2. Tratamiento

Cualquier sobredosis deberá tratarse con atención de apoyo de los signos y síntomas que muestre el paciente.



Gobierno Bolivariano
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.
En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase definitivamente la lactancia materna.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA



Gobierno **Bolivariano**
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la **Salud**

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"

