



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## 1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

BEXAROTENO

## 2. VÍA DE ADMINISTRACIÓN

ORAL

## 3. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

**Grupo farmacoterapéutico:** Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores. Otros agentes antineoplásicos. Retinoides para el tratamiento del cáncer. Bexaroteno.

**Código ATC:** L01XF03.

### 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):  $\alpha$ ,  $\beta$ , y  $\gamma$ . 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/m<sup>2</sup>.

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/m<sup>2</sup>, los C<sub>máx</sub> 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/m<sup>2</sup>), los parámetros farmacocinéticos de dosis diarias unitarias y repetidas de Bexaroteno fueron similares.

#### Distribución

El bexaroteno se fija mucho (> 99%) a las proteínas plasmáticas. No se ha evaluado que los órganos o tejidos absorban el bexaroteno.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## **Biotransformación**

Los metabolitos de bexaroteno en plasma comprenden 6 - y 7-hidroxi-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**

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.

## **4. INDICACIONES**

Tratamiento de pacientes adultos con diagnóstico de linfoma cutáneo de células T (LCCT) en estado avanzado refractario a terapia sistémica.

## **5. POSOLOGÍA**

### **5.1. Dosis**

#### **Adultos**

300 mg/m<sup>2</sup>/día. El nivel de dosificación podrá ser modificado por el médico tratante hasta un máximo de 400 mg/m<sup>2</sup>/día o disminuir hasta 100 mg/m<sup>2</sup>/día, según la respuesta clínica del paciente.

### **5.2. Dosis máxima**

400 mg/m<sup>2</sup>/día.

El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

### **5.3. Dosis en poblaciones especiales**

#### **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.

#### **Edad avanzada (≥ 65 años)**

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



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

una sensibilidad mayor al bexaroteno entre algunas de las personas de más edad. En estas últimas deberá emplearse la dosis normal.

## **Edad pediátrica (≤ 18 años)**

No se ha establecido la seguridad y eficacia de bexaroteno en pacientes pediátricos.

## **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 según Diccionario Médico para Actividades Regulatorias (MedDRA) 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 de la sangre y del sistema 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 endocrinos**

Muy frecuentes: Hipotiroidismo

Frecuentes: Afección tiroidea

Poco frecuentes: Hipertiroidismo.

### **Trastornos del metabolismo y de la nutrición**

Muy frecuentes: Hiperlipidemia, 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 psiquiátricos**

Frecuentes: Insomnio

Poco frecuentes: Agitación.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## **Trastornos del sistema nervioso**

Frecuentes: Mareos, hipoestesia.

Poco frecuentes: Ataxia, neuropatía, vértigo, hiperestesia.

## **Trastornos oculares**

Frecuentes: Ojo seco, afección de los ojos.

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

## **Trastornos del oído y del laberinto**

Frecuentes: Sordera

Poco frecuentes: Afección del oído.

## **Trastornos cardiacos**

Frecuentes: Edema periférico

Poco frecuentes: Taquicardia.

## **Trastornos vasculares**

Frecuentes: Edema periférico

Poco frecuentes: Hemorragia, hipertensión, edema, vasodilatación, varices.

## **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 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 musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo**

Frecuentes: Dolor de huesos, artralgia, mialgia.

Poco frecuentes: Miastenia.

## **Trastornos renales y urinarios**

Poco frecuentes: Albuminuria, función renal anormal.

## **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**

Muy frecuentes: Dolor, cefalea, astenia.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

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.

Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", a través de la página web: <https://inhrr.gob.ve>.

## 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 sistema citocromo P-450 específicamente mediante la isoenzima 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.

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, etoposido, 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/m<sup>2</sup>/día, puede incrementarse la tasa metabólica y reducirse las concentraciones plasmáticas de otras sustancias metabolizadas por CYP3A4, como



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

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 sulfonilúreas) o la acción de medicamentos que aumentan la sensibilidad a la insulina (como tiazolidinedionas) produciendo hipoglucemia.

En un estudio clínico, los valores de área bajo curva (AUC) y  $C_{máx}$  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 CYP3A4, el jugo de toronja 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. Los pacientes que estén recibiendo bexaroteno no deberán donar sangre.

No debe administrarse este medicamento a niños ni a adolescentes.

Podrán ser necesarias revisiones periódicas de los ojos si experimenta dificultades visuales mientras toma este medicamento.

Reduzca todo lo posible la exposición al sol y evite las lámparas ultravioletas.

No deberá ingerir más de 15.000 Unidades Internacionales al día de suplementos de vitamina A durante el tratamiento.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Consulte a su médico antes de empezar a tomar este medicamento:

- Si usted tiene hipersensibilidad conocida a los retinoides (relacionados con la vitamina A), padece enfermedad hepática, altos niveles de lípidos en sangre o está tomando medicamentos que puedan provocar altos niveles de lípidos en sangre, si padece diabetes mellitus no controlada, si ha padecido enfermedad de la vesícula o de las vías biliares o si consume cantidades excesivas de alcohol.
- Si alguna vez ha tenido algún problema como depresión, tendencias agresivas o cambios de humor. El motivo es que este medicamento puede afectar a su estado de ánimo.

## 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.

En mujeres en edad fértil deberá descartarse un posible embarazo. Para ello deberá realizarse una prueba de embarazo una semana antes del inicio del tratamiento con bexaroteno y utilizarse un sistema anticonceptivo eficaz durante todo el periodo que dure el tratamiento y por lo menos durante un mes después de terminar o suspender el mismo. El bexaroteno puede inducir potencialmente enzimas metabólicas y reducir así en teoría la eficacia de los anticonceptivos estro-progestativos, por lo que se recomienda el empleo simultáneo de dos formas fiables de anticonceptivos, una de ellas debe ser un anticonceptivo no hormonal.

Los pacientes varones con parejas en edad fértil deberán usar un método de barrera (preservativos) durante las relaciones sexuales y por lo menos durante un mes después de la última dosis de bexaroteno.

No use este medicamento si está embarazada o cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

## 8.3. Lactancia

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

No use este medicamento si está en periodo de lactancia. Si está en periodo de lactancia, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

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.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## 8.4. Fertilidad

No existen datos disponibles en humanos sobre el efecto de bexaroteno sobre la fertilidad. En perros macho se han documentado algunos efectos. No se pueden excluir efectos sobre la fertilidad.

## 8.5. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No obstante, se han comunicado mareos y dificultades visuales en pacientes tratados con bexaroteno. Aquellos pacientes que experimenten mareos o dificultades visuales durante su terapia no deberán conducir ni utilizar maquinaria.

## 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.  
Embarazo y 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 1.000 mg/m<sup>2</sup>/día de bexaroteno sin efectos tóxicos agudos. Dosis unitarias de 1.500 mg/kg (9.000 mg/m<sup>2</sup>) y 720 mg/kg (14.400 mg/m<sup>2</sup>) 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.

## 11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGÍA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.



## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

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.

Embarazo.

CON PRESCRIPCIÓN FACULTATIVA

### **12. FECHA DE ACTUALIZACIÓN DEL TEXTO**

Abril de 2022