

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bexaroteno Cipla 75 mg cápsulas blandas EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene 75 mg de bexaroteno.

Excipiente con efecto conocido:

Cada cápsula contiene 122,198 mg de sorbitol

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula blanda.

Cápsula de gelatina blanda de forma oblonga, opaca de color blanco a blanquecina, rellena con una suspensión de color blanco a blanquecina.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Bexaroteno Cipla está indicado en el tratamiento de las manifestaciones cutáneas de pacientes en estadios avanzados de linfoma cutáneo de células T (LCCT) en pacientes adultos resistentes, al menos, a un tratamiento sistémico.

4.2. Posología y forma de administración

El tratamiento con bexaroteno será iniciado y mantenido únicamente por médicos con experiencia en el tratamiento de pacientes con LCCT.

Posología

La dosis inicial recomendada es de 300 mg/m²/día. Los cálculos de la dosis inicial conforme al área de superficie corporal son los siguientes:

Tabla 1 Dosis inicial recomendada

Nivel de la dosis inicial (300 mg/m ² /día)		Número de cápsulas de Bexaroteno Cipla 75 mg
Superficie Corporal (m ²)	Dosis diaria total (mg/día)	
0,88 – 1,12	300	4
1,13 - 1,37	375	5
1,38 - 1,62	450	6
1,63 - 1,87	525	7
1,88 - 2,12	600	8

2,13 - 2,37	675	9
2,38 - 2,62	750	10

Directrices para modificar la dosis

El nivel de dosificación de 300 mg/m²/día podrá modificarse a 200 mg/m²/día, luego a 100 mg/m²/día o incluso suspenderse temporalmente, si es necesario debido a la aparición de la toxicidad. Una vez controlada la toxicidad, las dosis podrán modificarse de nuevo con cuidado de manera ascendente. Con una supervisión clínica apropiada, algunos pacientes podrán beneficiarse de dosis superiores a 300 mg/m²/día. No se han evaluado dosis superiores a 650 mg/m²/día en pacientes con LCCT. En ensayos clínicos, se administró bexaroteno hasta un máximo de 118 semanas a pacientes con LCCT. El tratamiento se prolongará mientras beneficie al paciente.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de bexaroteno en niños (de menos 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.

Forma de administración

Por vía oral

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

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Embarazo o lactancia.

Mujeres en edad fértil que no toman medidas anticonceptivas eficaces.

Historial de pancreatitis.

Hipercolesterolemia incontrolada.

Hipretrigliceridemia incontrolada.

Hipervitaminosis A.

Enfermedad tiroidea no controlada.

Insuficiencia hepática.

Infección sistémica activa.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

General

Bexaroteno Cipla cápsulas se empleará con precaución en pacientes con hipersensibilidad conocida a los retinoides. No se han observado casos clínicos de reactividad cruzada. Los pacientes que estén recibiendo bexaroteno no deberán donar sangre. El butilhidroxianisol, un componente de Bexaroteno Cipla, es irritante para las membranas mucosas, por lo que las cápsulas deben ser ingeridas enteras, sin masticar.

Lípidos

En estudios clínicos se ha identificado la hiperlipidemia como un efecto asociado al uso de bexaroteno. Deberán realizarse determinaciones de lípidos en sangre (triglicéridos y colesterol) en ayunas antes de comenzar el tratamiento de bexaroteno, y a intervalos semanales hasta establecer la respuesta lipídica al bexaroteno, lo que normalmente se da de dos a cuatro semanas más tarde, y posteriormente a intervalos, como mínimo, de un mes. Los triglicéridos en ayunas deberán ser normales o normalizarse con la intervención apropiada antes del tratamiento de bexaroteno. Se hará todo lo posible por mantener los niveles de triglicéridos por debajo de 4,52 mmol/l para reducir el riesgo de secuelas clínicas. Si los triglicéridos en ayunas han subido o van subiendo durante el tratamiento, se recomienda iniciar un tratamiento antilipémico y, si es preciso, reducir la dosis (de 300 mg/m²/día de bexaroteno a 200 mg/m²/día, o incluso a 100 mg/m²/día) o suspender el tratamiento. Los datos de estudios clínicos indican que las concentraciones de bexaroteno no se vieron afectadas por la administración concomitante de atorvastatina. En cambio, la administración concomitante de gemfibrozilo produjo importantes aumentos de las concentraciones plasmáticas de bexaroteno, por lo que no se recomienda la administración concomitante de gemfibrozilo con bexaroteno (consulte la sección 4.5). Las elevaciones de colesterol en suero se manejarán según la práctica médica actual.

Pancreatitis

En estudios clínicos se ha comunicado pancreatitis aguda asociada a elevaciones de triglicéridos en suero en ayunas. Los pacientes con LCCT que tienen factores de riesgo de pancreatitis (p. ej., episodios previos de pancreatitis, hiperlipidemia incontrolada, consumo excesivo de alcohol, diabetes mellitus incontrolada, afección del conducto biliar, medicamentos que se sabe aumentan los niveles de triglicéridos o a los que se asocia con toxicidad pancreática) no deberán ser tratados con bexaroteno, a menos que los posibles beneficios superen los riesgos.

Anormalidades de las Pruebas de Función Hepática (PFH)

Se han informado elevaciones de las PFH asociadas al uso de bexaroteno. Según los datos de ensayos clínicos todavía en curso, la elevación de las PFH se resolvió en un período de un mes en el 80% de los pacientes tras la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento. Hay que obtener las PFH basales, y vigilarlas atentamente cada semana durante el primer mes y después una vez todos los meses. Se sopesará el suspender o interrumpir el tratamiento de bexaroteno si los resultados de la prueba son más del triple del límite superior de los valores normales para GOT/AST, GPT/ALT, o bilirrubina.

Alteraciones de la prueba de función tiroidea

Se han observado cambios en las pruebas de función tiroidea en pacientes que reciben bexaroteno, reducción reversible de los niveles de la hormona tiroidea (tiroxina total [total T₄]) y la hormona estimulante del tiroides (TSH). Se deben obtener pruebas iniciales de la función tiroidea y posteriormente vigilarla al menos cada mes durante el tratamiento y según lo indique la aparición de síntomas consistentes con hipotiroidismo. Los pacientes con hipotiroidismo sintomático en tratamiento con bexaroteno han sido tratados con suplementos de hormona tiroidea, resolviéndose sus síntomas.

Leucopenia

Se ha informado de leucopenia asociada al tratamiento con bexaroteno en estudios clínicos. La mayoría de los casos se resolvieron tras reducir la dosis o suspender el tratamiento. La determinación del recuento de leucocitos con fórmula leucocitaria deberá obtenerse al inicio, cada semana durante el primer mes y posteriormente todos los meses.

Anemia

Se ha informado de anemia asociada al tratamiento con bexaroteno en estudios clínicos. La determinación de la hemoglobina deberá obtenerse al inicio, cada semana durante el primer mes y

posteriormente todos los meses. Los descensos de hemoglobina se manejarán conforme a la práctica médica actual.

Trastornos psiquiátricos

Se han comunicado depresión, empeoramiento de la depresión, ansiedad y alteraciones del estado de ánimo, en pacientes tratados con retinoides sistémicos, incluido el bexaroteno. Se debe tener especial precaución en los pacientes con antecedentes de depresión. Se debe tener especial precaución en pacientes con antecedentes de depresión y se deben derivar para que reciban un tratamiento adecuado si es necesario. Las percepciones de los familiares y amigos pueden ser útiles para detectar el deterioro de la salud mental.

Opacidad del cristalino

Tras el tratamiento con bexaroteno, se observó que algunos pacientes mostraban opacidad del cristalino no detectada anteriormente, o un cambio en la opacidad del cristalino preexistente sin relación con la duración del tratamiento o el nivel de exposición a la dosis. Teniendo en cuenta la gran preponderancia y tasa natural de formación de cataratas en la población anciana representada en estudios clínicos, no pareció haber una asociación aparente entre la incidencia de formación de opacidad en el cristalino y la administración de bexaroteno en estudios clínicos. Sin embargo, no se ha excluido que un efecto adverso a largo plazo del tratamiento de bexaroteno sea la formación de opacidad del cristalino en humanos. Cualquier paciente tratado con bexaroteno que experimente dificultades visuales deberá someterse a una revisión oftalmológica apropiada.

Suplementos de vitamina A

Dada la relación entre bexaroteno y vitamina A, se aconseja a los pacientes limitar los suplementos de vitamina A a $\leq 15,000$ UI/día para evitar posibles efectos tóxicos aditivos.

Pacientes con diabetes mellitus

Se tomarán precauciones a la hora de administrar bexaroteno a pacientes que usen insulina, agentes potenciadores de la secreción de insulina (p. ej., sulfonilureas), o sensibilizadores a la insulina (p. ej., tiazolidinedionas). Sobre la base del mecanismo de acción conocido, el bexaroteno puede potenciar la acción de dichos agentes, produciendo hipoglucemia. No se han comunicado casos de hipoglucemia asociados al uso de bexaroteno como monoterapia.

Fotosensibilidad

El uso de algunos retinoides se ha asociado con fotosensibilidad. Se recomendará a los pacientes que reduzcan al mínimo su exposición al sol y eviten las lámparas de luz ultravioleta durante el tratamiento con bexaroteno, ya que datos *in vitro* indican que el bexaroteno puede tener posibles efectos fotosensibilizadores.

Anticonceptivos orales

El bexaroteno puede potencialmente inducir enzimas metabólicas y reducir así en teoría la eficacia de los anticonceptivos estroprogestativos. Por lo tanto, si se contempla la administración de bexaroteno en mujeres en edad fértil, también debe instaurarse una forma fiable de anticoncepción no hormonal, dado que el bexaroteno pertenece a una clase terapéutica con un alto riesgo teratogénico en humanos.

Población pediátrica:

No se recomienda el uso de Bexaroteno Cipla en niños (de menos de 18 años).

Excipientes

Bexaroteno Cipla contiene sorbitol, por lo tanto, los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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. 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, es decir, ciclofosfamida, etopósido, finasterida, 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 auto-inducción 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 (consulte las secciones 4.4 y 4.6).

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 tiazolidinedionas) produciendo hipoglucemia (ver sección 4.4).

Interacciones con ensayos de laboratorio

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

Interacciones con alimentos

En todos los ensayos clínicos se instruyó a los pacientes a tomar las cápsulas de Bexaroteno Cipla con una comida o inmediatamente después de ella. En un estudio clínico, los valores de área bajo curva (AUC) y C_{max} 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 Cipla con las comidas.

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de bexaroteno en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. En base a la comparación de exposiciones de animales y

pacientes al bexaroteno, no ha quedado demostrado un margen de seguridad para teratogenicidad en humanos (consulte la Sección 5.3). El bexaroteno está contraindicado durante el embarazo (véase 4.3).

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.

Anticoncepción en hombres y mujeres

Las mujeres en edad de riesgo de embarazo tienen que utilizar medidas anticonceptivas eficaces cuando se usa el bexaroteno. Una semana antes de empezar el tratamiento de bexaroteno, deberá obtenerse una prueba de embarazo negativa (p. ej., gonadotropina beta coriónica humana, beta- HCG). 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 (consulte la sección 4.5). 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.

Lactancia

Se desconoce si el bexaroteno se excreta en la leche humana. Las madres que están amamantando no deberán tomar bexaroteno.

Fertilidad

No existen datos disponibles en humanos sobre el efecto de bexaroteno sobre la fertilidad. En perros macho se han documentado algunos efectos (ver sección 5.3). No se pueden excluir efectos sobre la fertilidad.

4.7. 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 Cipla. Aquellos pacientes que experimenten mareos o dificultades visuales durante su terapia no deberán conducir ni utilizar maquinaria.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad del bexaroteno se ha examinado en estudios clínicos de 193 pacientes con LCCT que recibieron bexaroteno hasta un máximo de 118 semanas y en 420 pacientes de cáncer, sin LCCT, en otros estudios.

En 109 pacientes con LCCT tratados a la dosis inicial recomendada de 300 mg/m²/día, las reacciones adversas más frecuentemente comunicadas fueron hiperlipemia (principalmente triglicéridos elevados) (74%), hipotiroidismo (29%), hipercolesterolemia (28%), cefalea (27%), leucopenia (20%), prurito (20%), astenia (19%), erupción (16%), dermatitis exfoliativa (15%) y dolor (12%).

Tabla de reacciones adversas

Durante los estudios clínicos en pacientes con LCCT (N=109) tratados con la dosis inicial recomendada de 300 mg/m²/día se comunicaron las siguientes reacciones adversas relacionadas con el tratamiento. La frecuencia de las reacciones adversas se clasifica como muy frecuentes (>1/10), frecuentes (>1/100, <1/10),

poco frecuentes (>1/1.000, <1/100), raras (>1/10.000, <1/1.000) y muy raras (<1/10.000).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 2 Reacciones adversas notificadas en pacientes en ensayos clínicos

Clasificación de órganos del sistema (Terminología MedDRA*)	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Leucopenia	Reacción tipo linfoma Linfadenopatía Anemia hipocrómica ^{1,2,3}	Discrasia sanguínea Purpura Trastorno de la coagulación Tiempo de coagulación elevado ^{2,3} Anemia ¹ Trombocitopenia ³ Trombocitemia Eosinofilia ¹ Leucocitosis ² Linfocitosis
Trastornos endocrinos	Hipotiroidismo	Trastorno de tiroides	Hipertiroidismo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiperlipemia Hipercolesterolemia	Ganancia de peso GOT sérica aumentada GPT sérica aumentada Deshidrogenasa láctica elevada Creatinina elevada Hipoproteinemia	Gota Bilirrubinemia ^{1,3} BUN elevado ¹ Lipoproteínas de alta densidad disminuidas
Trastornos del sistema nervioso		Mareo Hipestesia Insomnio	Ataxia Neuropatía Vértigo Hiperestesia Depresión ^{1,2,3} Agitación
Trastornos oculares		Ojos secos Trastorno del ojo	Catarata especificada ^{1,2,3} Ambliopía ³ Defecto del campo visual Lesión corneal Visión anormal ^{1,2,3} Blefaritis Conjuntivitis ³
Trastornos del oído y del laberinto		Sordera	Trastorno del oído
Trastornos cardiacos			Taquicardia
Trastornos vasculares		Edema periférico	Hemorragia Hipertensión Edema ³ Vasodilatación ^{1,2,3} Vena varicosa

Trastornos gastrointestinales		Vómitos Diarrea ^{1,3} Náuseas ³ Anorexia ¹ Pruebas de función hepática anormales Queilitis ² Boca seca ^{2,3} Estreñimiento Flatulencia	Pancreatitis ^{1,3} Trastorno hepático Trastorno gastrointestinal ¹
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Dermatitis exfoliativa Prurito Erupción	Úlcera de la piel Alopecia ¹ Hipertrofia de la piel Nódulo en la piel Acné Sudoración Piel seca ^{2,3} Trastorno de la piel	Supuración serosa ¹ Herpes Simplex Erupción pustular Cambio de color de la piel ³ Trastorno del pelo ¹ Trastorno de las uñas ^{1,3}
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor óseo Artralgia Mialgia	Miastenia ¹
Trastornos renales y urinarios			Albuminuria ^{1,3} Función anormal del riñón
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor Cefalea Astenia	Reacción alérgica Infección Escalofrío ¹ Dolor abdominal Nivel hormonal alterado ¹	Neoplasia Fiebre ^{1,2,3} Celulitis Infección parasitaria Trastorno de las membranas mucosas ³ Dolor de espalda ^{1,2,3} Prueba anormal de laboratorio

- 1: reacciones adversas observadas con mayor frecuencia al administrar bexaroteno a una dosis de > 300 mg/m²/día.
- 2: reacciones adversas observadas con mayor frecuencia al administrar bexaroteno a una dosis de 300 mg/m²/día en pacientes de cáncer sin LCCT.
- 3: reacciones adversas observadas con mayor frecuencia al administrar bexaroteno a una dosis de > 300 mg/m²/día (en comparación con la administración a pacientes con LCCT a 300 mg/m²/día) en pacientes con cáncer sin LCCT

Reacciones adversas adicionales observadas al utilizarse fuera de las dosis e indicación recomendadas (es decir, su uso en LCCT con una dosis inicial > 300 mg/m²/día o en indicaciones aparte de cáncer LCCT):

Reacciones adversas observadas por primera vez

Equimosis, petequia, leucocitos anormales, disminución de tromboplastina, eritrocitos anormales, deshidratación, incremento de hormona luteinizante gonadotrópica, pérdida de peso, incremento de fosfatasa alcalina, incremento de creatinin-fosfoquinasa, incremento de lipasa, hipercalcemia, migraña, neuritis periférica, parestesia, hipertoniá, confusión, ansiedad, labilidad emocional, somnolencia, disminución de la libido, nerviosismo, ceguera nocturna, nistagmo, afección del lacrimal, tinnitus, alteración del gusto, dolor de pecho, arritmia, afección vascular periférica, edema generalizado, hemoptisis, disnea, aumento de la tos, sinusitis, faringitis, disfagia, úlceras de boca, moniliasis oral, estomatitis, dispepsia, sed, heces anormales, eructos, erupción vesicobullosa, erupción maculopapular, calambres en las piernas, hematuria, síndrome gripal, dolor de pelvis y mal olor corporal.

También se han informado observaciones aisladas de: depresión de la médula, descenso de protrombina, descenso de hormona luteinizante gonadotrópica, incremento de amilasa, hiponatremia, hipocaliemia,

hiperuricemia, hipocolesterolemia, hipolipemia, hipomagnesemia, marcha anormal, estupor, parestesia circunmoral, pensamientos anormales, dolor de ojos, hipovolemia, hematoma subdural, cardiopatía congestiva, palpitaciones, epistaxis, anomalía vascular, afección vascular, palidez, neumonía, afección respiratoria, afección pulmonar, afección pleural, colecistitis, lesión hepática, ictericia, ictericia colestática, melenas, vómitos, laringismo, tenesmo, rinitis, aumento del apetito, gingivitis, herpes zoster, psoriasis, forunculosis, dermatitis de contacto, seborrea, dermatitis liquenoide, artritis, afección articular, retención urinaria, micción afectada, poliuria, nocturia, impotencia, anormalidad de la orina, aumento del tamaño del pecho, carcinoma, reacción de fotosensibilidad, edema facial, malestar, infección vírica, abdomen hinchado.

La mayoría de las reacciones adversas se observaron con mayor incidencia a dosis superiores a 300 mg/m²/día. Por regla general, se resolvieron sin secuelas al reducir la dosis o suprimir el medicamento. No obstante, en un total de 810 pacientes, entre ellos los no cancerosos, tratados con bexaroteno, se dieron tres reacciones adversas graves con resolución mortal (pancreatitis aguda, hematoma subdural y fracaso hepático). De ellas, el fracaso hepático, que posteriormente se determinó no estar relacionado con el bexaroteno, fue el único en darse en un paciente con LCCT.

El hipotiroidismo se produce por lo general entre 4 y 8 semanas después de iniciar el tratamiento. Puede ser asintomático y responde al tratamiento con tiroxina y se resuelve al suprimir la medicación.

El bexaroteno tiene un perfil de reacción adversa distinto al de otros medicamentos retinoides orales no selectivos de RXR. Dada su actividad principalmente quelante de RXR, es menos probable que el bexaroteno produzca toxicidad mucocutánea, de las uñas y del pelo, artralgia y mialgia, que se comunican con frecuencia con los agentes quelantes de receptores de ácido retinoico (RAR).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9. Sobredosis

No se han descrito experiencias clínicas por sobredosis de bexaroteno. Cualquier sobredosis deberá tratarse con atención de apoyo de los signos y síntomas que muestre el paciente.

En estudios clínicos se han administrado dosis de hasta 1.000 mg/m²/día de bexaroteno sin efectos tóxicos agudos. Dosis unitarias de 1.500 mg/kg (9.000 mg/m²) y 720 mg/kg (14.400 mg/m²) fueron toleradas sin toxicidad significativa por ratas y perros, respectivamente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: otros agentes antineoplásicos, código ATC: L01XF03

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).

Resultados clínicos

Se han evaluado las cápsulas de bexaroteno en ensayos clínicos con 193 pacientes con LCCT, 93 de los cuales se encontraban en estadios avanzados de enfermedad resistente a terapia sistémica previa. Entre los 61 pacientes tratados con una dosis inicial de 300 mg/m²/día, se dio una tasa de respuesta total, según la evaluación global del clínico, del 51% (31/61) con una tasa de respuesta clínica total del 3%. También se determinaron las respuestas según una puntuación compuesta de cinco signos clínicos (área de superficie, eritema, elevación de placa, descamación e hipo/hiperpigmentación), que también tuvieron en consideración todas las manifestaciones de LCCT extracutáneas. Según esta puntuación compuesta, se dio una tasa de respuesta total del 31% (19/61) con una tasa de respuesta clínica completa del 7% (4/61).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Absorción/proporcionalidad de la dosis: la farmacocinética fue lineal hasta una dosis de 650 mg/m². Los valores de media vida 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-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. En base a la unión *in vitro* y el perfil de activación del receptor 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.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Edad: En base al análisis farmacocinético de los datos de una población de 232 pacientes con edad igual o superior a 65 años y 343 pacientes con menos de 65 años, la edad no ejerce un efecto estadísticamente significativo sobre la farmacocinética de bexaroteno.

Peso corporal y sexo: En base al análisis farmacocinético de los datos de una población de 614 pacientes con un intervalo de peso de 26 a 145 kg, el aclaramiento aparente de bexaroteno aumenta cuando se incrementa el peso corporal. El sexo no tiene efecto estadísticamente significativo en la farmacocinética de bexaroteno.

Raza: En base al análisis farmacocinético de los datos de una población de 540 pacientes caucásicos y 44 pacientes de raza negra, la farmacocinética de bexaroteno es similar para individuos de raza

caucasiana y negra. No existen datos suficientes para poder evaluar diferencias potenciales en la farmacocinética de bexaroteno para individuos de otras razas.

5.3. Datos preclínicos 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 espermatogénesis 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 posibles efectos sobre la fertilidad. El bexaroteno, lo mismo que la mayoría de los retinoides, fue teratogénico y embriotóxico 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 en tratamiento con bexaroteno a largo plazo.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Contenido de la cápsula:

Macrogol 400,
Polisorbato 20,
Povidona,
Butilhidroxianisol (E320)

Cubierta de la cápsula:

Gelatina,
Mezcla de sorbitol y glicerina especial (glicerina, sorbitol, anhídridos de sorbitol (1,4-sorbitan), manitol y agua)
Dióxido de titanio (E171)

6.2. Incompatibilidades

No procede

6.3. Periodo de validez

2 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25 °C.
Mantener el frasco perfectamente cerrado.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Frasco de polietileno de alta densidad con cierre de seguridad a prueba de niños, conteniendo 100 cápsulas

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Cipla Europe NV
De Keyserlei 58-60, Box 19,
2018, Amberes
Bélgica

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Diciembre 2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2021

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>).