



RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

Targretin 75 mg, cápsulas blandas

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene 75 mg de bexaroteno

Lista de excipientes en la Sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula blanda

Cápsula blanquecina, rellena con una suspensión líquida e impresa con la palabra “Targretin”.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Targretin cápsulas está indicado en el tratamiento de las manifestaciones cutáneas de pacientes en estadios avanzados de linfoma cutáneo de células T (LCCT) resistentes a al menos 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. La dosis inicial recomendada es de 300 mg/m²/día. Las cápsulas de Targretin se tomarán en dosis única oral diaria con una comida (consulte la Sección 4.5). Los cálculos de la dosis inicial conforme al área de superficie corporal son los siguientes:

Nivel de la dosis inicial (300 mg/m ² /día)		Número de cápsulas de Targretin de 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.

Uso en niños y adolescentes: No se han estudiado la seguridad y la eficacia clínicas del bexaroteno en la población pediátrica (de menos de 18 años de edad) por lo que este producto no se utilizará en la población pediátrica hasta no tener más datos.

Use en ancianos: 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.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida a bexaroteno o a cualquiera de los excipientes del producto de pacientes con LCCT

Embarazo o lactancia

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

Historial de pancreatitis

Hipercolesterolemia incontrolada

Hipretriglicerinemias incontroladas

Hipervitaminosis A

Enfermedad tiroidea no controlada

Insuficiencia hepática

Infección sistémica activa

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

General: Targretin 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.

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 antilipídico 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, o afeción 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 la 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 (HST). 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 resolvió 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.

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., tiazolidindionas). Sobre la base del mecanismo de acción conocido, el bexaroteno puede potenciar la acción de dichos agentes, produciendo hipoglicemia. No se han comunicado casos de hipoglicemia 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 estro-progestativos. 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.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones con medicamentos: 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.

Un análisis poblacional de concentraciones plasmáticas de bexaroteno en pacientes con LCCT indicó que la administración concomitante de gemfibrozilo ocasionó importantes aumentos 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.

Interacciones con medicamentos: 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, de puede incrementarse la tasa metabólica y reducirse las concentraciones plasmáticas de otras sustancias metabolizadas por el citocromo P450 3A4. Por ejemplo, el bexaroteno puede reducir la eficacia de los anticonceptivos orales (consulte las Secciones 4.4 y 4.6).

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 Targretin 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 Targretin 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 Embarazo y lactancia

Embarazo: no se dispone de datos adecuados sobre el uso de bexaroteno durante el embarazo. 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 (consulte la Sección 5.3). El bexaroteno está contraindicado en el embarazo (consulte la Sección 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.

Las mujeres en edad fértil deben emplear medidas adecuadas anticonceptivas 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.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

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 una dosis inicial de 300 mg/m²/día, las reacciones adversas más comúnmente comunicadas fueron hiperlipemia (triglicéridos primariamente elevados) (74%), hipotiroidismo (29%), hipercolesterolemia (28%), cefalea (27%), leucopenia (20%), prurito (20%), astenia (19%), erupción (16%), dermatitis exfoliativa (15%) y dolor (12%).

Durante los estudios clínicos en pacientes con LCCT (N=109) tratados con una dosis inicial 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 común (>1/10), común (>1/100, <1/10), poco común (>1/1,000, <1/100), rara (>1/10,000, <1/1,000), y muy rara (<1/10,000).

Hemáticas y linfáticas

Muy común: leucopenia
Común: anemia hipocrómica, linfadenopatía, reacción parecida a linfoma
Poco común: anemia, discrasia sanguínea, alteración de la coagulación, incremento del tiempo de coagulación, eosinofilia, leucocitosis, linfocitosis, púrpura, trombocitemia, trombocitopenia

Endocrinas

Muy común: hipotiroidismo
Común: afección tiroidea
Poco común: hipertiroidismo

Metabólicas y de nutrición

Muy común: hiperlipemia, hipercolesterolemia
Común: incremento de GOT, incremento de GPT, incremento de deshidrogenasa láctica, incremento de creatinina, hipoproteinemia, aumento de peso
Poco común: hiperbilirrubinemia, aumento de nitrógeno uréico en sangre (BUN), gota y descenso de lipoproteína de alta densidad (HDL)

Sistema nervioso

Común: insomnio, mareos, hipoestesia
Poco común: agitación, ataxia, depresión, hiperestesia, neuropatía, vértigo

Sentidos especiales

Común: Ojos secos, sordera, afección de los ojos

Poco común: visión anormal, ambliopía, blefaritis, catarata especificada, conjuntivitis, lesión de la córnea, afección del oído, defecto del campo visual

Cardiovasculares

Común: edema periférico

Poco común: edema, hemorragia, hipertensión, taquicardia, varices, vasodilatación

Digestivas

Común: náuseas, diarrea, sequedad de boca, queilitis, anorexia, estreñimiento, flatulencia, alteración de las pruebas de función hepática, vómitos

Poco común: afección gastrointestinal, insuficiencia hepática, pancreatitis

Piel y apéndices

Muy común: prurito, erupción, dermatitis exfoliativa

Común: piel seca, afección cutánea, alopecia, úlceras de la piel, acné, hipertrofia cutánea, nódulos cutáneos, sudoración

Poco común: afecciones del cabello, herpes simple, afección de las uñas, erupción pustulosa, supuración serosa, decoloración de la piel

Musculoesqueléticas

Común: artralgia, dolor de huesos, mialgia

Poco común: miastenia

Urogenitales

Poco común: albuminuria, función renal anormal

Cuerpo en general

Muy común: cefalea, astenia, dolor

Común: alteraciones hormonales, escalofríos, dolor abdominal, reacción alérgica, infección

Poco común: dolor de espalda, celulitis, fiebre, infección parasitaria, pruebas de laboratorio anormales, afección de las mucosas, neoplasia.

Las siguientes reacciones adversas se observaron con frecuencia creciente al administrar bexaroteno a una dosis de $>300 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ (LCCT): anemia, anemia hipocrómica, eosinofilia, bilirrubinemia, aumento de NUS, depresión, visión anormal, catarata especificada, vasodilatación, diarrea, anorexia, pancreatitis, afección gastrointestinal, alopecia, supuración serosa, afección capilar, afección de las uñas, miastenia, albuminuria, escalofríos, alteración del nivel hormonal, dolor de espalda y fiebre.

Asimismo se observaron otras reacciones adversas cuando se administró bexaroteno a una dosis de $>300 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ (LCCT): recuento anormal de leucocitos, incremento de la hormona luteinizante gonadotrópica, pérdida de peso, incremento de fosfatasa alcalina, incremento de creatinín-fosfoquinasa, somnolencia, hipertensión, disminución de la libido, nerviosismo, afección del lacrimal, ceguera nocturna, tinnitus, disnea, sinusitis, dispepsia, erupción maculopapular y síndrome gripal.

En pacientes cancerosos sin LCCT se observaron las siguientes reacciones adversas con mayor frecuencia cuando se administró bexaroteno a una dosis de $300 \text{ mg/m}^2/\text{día}$: anemia, incremento del tiempo de coagulación, leucocitosis, depresión, visión anormal, catarata, vasodilatación, queilitis, sequedad de boca, sequedad de piel, dolor de espalda y fiebre. Se observaron además las siguientes reacciones adicionales: parestesia, disnea, faringitis, sed, erupción maculopapular y dolor de pecho.

En pacientes cancerosos sin LCCT se observaron las siguientes reacciones adversas con frecuencia creciente cuando se administró bexaroteno a una dosis de $>300 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ (comparado con la administración a pacientes con LCCT a $300 \text{ mg/m}^2/\text{día}$): anemia, incremento del tiempo de coagulación, trombocitopenia, bilirrubinemia, depresión, ambliopía, visión anormal, catarata, conjuntivitis, vasodilatación, edema, náusea, diarrea, sequedad de boca, pancreatitis, sequedad de piel,

afección de las uñas, decoloración de la piel, albuminuria, fiebre, dolor de espalda y afección de las mucosas.

También se observaron las siguientes reacciones adversas en pacientes cancerosos sin LCCT cuando se administró bexaroteno a una dosis de >300 mg/m²/día: disminución de tromboplastina, equimosis, eritrocitos anormales, petequia, leucocitos anormales, incremento de fosfatasa alcalina, pérdida de peso, hipercalcemia, incremento de creatinin-fosfoquinasa, incremento de lipasa, deshidratación, ansiedad, confusión, parestesia, neuritis periférica, nistagmo, nerviosismo, somnolencia, labilidad emocional, alteración del gusto, migraña, arritmia, afección vascular periférica, disnea, aumento de la tos, hemoptisis, faringitis, úlceras de boca, estomatitis, heces anormales, dispepsia, disfagia, eructos, moniliasis oral, erupción maculopapular, erupción vesicobullosa, calambres en las piernas, hematuria, dolor de pecho, dolor de pelvis, mal olor corporal y edema generalizado.

A dosis de 300 mg/m²/día (pacientes sin LCCT) también hubo informes aislados (informes de un solo paciente) de las reacciones siguientes: leucocitos anormales, incremento de creatinin-fosfoquinasa, hiponatremia, pérdida de peso, parestesia circunmoral, alteración del gusto, palpitaciones, epistaxis, neumonía, afección respiratoria, heces anormales, dispepsia, aumento del apetito, psoriasis y carcinoma.

Con dosis más altas (>300 mg/m²/día, con y sin LCCT), también hubo informes aislados (informes de un solo paciente) de las reacciones siguientes: depresión de la médula, descenso de protrombina, descenso de hormona luteinizante gonadotrópica, deshidratación, hipocaliemia, incremento de amilasa, hiperuricemia, hipocolesterolemia, hipolipemia, hipomagnesemia, hiponatremia, hipovolemia, porte anormal, confusión, estupor, pensamientos anormales, reducción de la libido, hematoma subdural, alteración del gusto, dolor de ojos, cardiopatía congestiva, palidez, anomalía vascular, afección vascular, laringismo, neumonía, rinitis, afección pulmonar, afección pleural, ictericia colestática, heces anormales, disfagia, eructos, ictericia, lesión hepática, colecistitis, gingivitis, melenas, náusea y vómitos, tenesmo, sed, herpes zoster, seborrea, dermatitis de contacto, forunculosis, dermatitis liquenoide, artritis, afección articular, calambres en las piernas, poliuria, aumento del tamaño del pecho, impotencia, nocturia, retención urinaria, micción afectada, anormalidad de la orina, malestar, infección vírica, dolor de pecho, edema generalizado, abdomen hinchado, edema facial y reacción de fotosensibilidad.

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. Pero, 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 RAR.

4.9 Sobredosis

No se han descrito experiencias clínicas por sobredosis de Targretin. 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 1000 mg/m²/día de bexaroteno sin efectos tóxicos agudos. Dosis unitarias de 1500 mg/kg (9000 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: L01XX25

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*, el bexaroteno inhibe la proliferación de líneas de células tumorales de origen hematopoyético y escamoso. *In vivo*, el 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).

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/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.

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

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. 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.

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.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Carcinogénesis, mutagénesis, afectación de la fertilidad: el 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 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 en efecto adverso de formación de cataratas en humanos del tratamiento con bexaroteno a largo plazo.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Relación de excipientes

Contenido de la cápsula:

macrogol
polisorbato
povidona
hidroxianisol butilado

Exterior de la cápsula:

gelatina
mezcla de sorbitol y glicerina especial (glicerina, sorbitol, anhídridos de sorbitol (1,4-sorbitan), manitol y agua)
bióxido de titanio (E171)
tinta de impresión (recubrimiento de goma laca-45% (20% esterificada) en alcohol SD-45, laca índigo carmín (E132), y simeticona)

6.2 Incompatibilidades

No aplicable

6.3 Período de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar a temperatura inferior a 30°C
Mantener el frasco perfectamente cerrado.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Frascos de polietileno de alta densidad con tapas herméticas a los niños; contenido: 100 cápsulas.

6.6 Instrucciones de uso y manipulación

No se precisan requisitos especiales

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Ligand Pharmaceuticals UK Limited

Innovis House

108 High Street

Crawley

West Sussex

RH10 1BB

Reino Unido

Comercialización: FerrerFarma S.A.. Gran Vía Carlos III, 94, 08028 Barcelona. España.

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Nº de registro: EU/1/01/178/001

Código Nacional: 926410

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

29 de Marzo de 2001

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

11/06/02

11. PRESENTACIONES Y PRECIOS (P.V.P. IVA)

Cápsulas de 75 mg, envase con 100 cápsulas, 1375,82 €

12. CARACTERÍSTICAS DE DISPENSACIÓN

Con receta médica. Diagnóstico hospitalario. Reembolsable por la SS. Aportación reducida.