

Targretin® Bexaroteno

Cápsulas blandas

Venta bajo receta
Industria EE.UU.

Las cápsulas de Targretin®, contienen bexaroteno, un miembro de la familia de los retinoides que está asociado con defectos de nacimiento. Targretin® cápsulas no debe administrarse a mujeres embarazadas.

DESCRIPCIÓN

Targretin® es un miembro de las subclases de retinoides que activa selectivamente los receptores retinoicos X (RXRs). Estos receptores tienen una actividad biológica distinta a los receptores al ácido retinoico (RARs).

COMPOSICIÓN

Cada cápsula blanda contiene:

Bexaroteno	75 mg
Macrogol 400	588,680 mg
Polisorbato 20	56,250 mg
Povidona K90	30 mg
Butilhidroxianisol	0,075 mg
Gelatina	218,980 mg
Mezcla de sorbitol y glicerina	185,180 mg
Dióxido de titanio	4,140 mg
Tinta blue coloron S-10551	trazas

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antineoplásico.

Código ATC: L01XX25.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Mecanismo de acción

Bexaroteno se une selectiva y activamente el subtipo X de los receptores retinoicos (RXR α , RXR β y RXR γ) RXR puede formar heterodímeros con varios receptores como el receptor del ácido retinoico (RARs), receptor de la vitamina D, receptor tiroideo y receptor de la proliferación del peroxisoma activado (PPARs) Una vez activados, estos receptores funcionan con factores de transcripción que regulan la expresión de ciertos genes con actividad en la diferenciación y proliferación celular. Bexaroteno inhibe el crecimiento *in vitro* en algunos modelos animales. No se conoce el mecanismo de acción exacto del Bexaroteno en el linfoma de células T cutáneo (LCCT).

Farmacocinética

General

Luego de la administración oral (VO) de cápsulas de **Targretin®**, el bexaroteno se absorbe con un T_{max} de cerca de dos horas. La vida media terminal del bexaroteno es cerca de siete horas. Estudios farmacocinéticos en pacientes con enfermedad avanzada demostraron que esta droga tiene una escasa acumulación, luego de múltiples dosis. Luego de una comida con alto contenido graso, dosis entre 75 a 300 mg, el área bajo la curva (ABC) y la C_{max} fueron 35 % y 48 % mayores, con respecto a soluciones azucaradas. El bexaroteno tiene una alta unión a proteínas plasmáticas (>99%), pero no se conoce bien cuales son éstas, ni tampoco se ha estudiado que drogas pueden desplazar al bexaroteno de las proteínas y a que drogas puede desplazar el bexaroteno. No se ha evaluado la captación del bexaroteno por los órganos y tejidos.

Metabolismo

Se han identificado cuatro metabolitos del bexaroteno en el plasma: 6- y 7-hidroxibexaroteno y 6- y 7-oxo-bexaroteno. Estudios *in vitro* sugieren que la citocromo P450 3A4 es la más importante dentro del sistema de la citocromo P450, la cual es responsable de la formación de metabolitos oxidados y que estos luego pueden ser glucuronizados. En ensayos *in vivo*, los metabolitos oxidados se unen a los receptores, activándolos. No se conoce la contribución del compuesto original y sus metabolitos en la eficacia y seguridad del **Targretin®**.

Eliminación

Ha sido evaluada la eliminación renal de bexaroteno y sus metabolitos en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Ni el bexaroteno o sus metabolitos fueron excretados por orina en cantidades apreciables. Se piensa que el bexaroteno es eliminado principalmente por el sistema hepatobiliar.

POBLACIONES ESPECIALES

Población geriátrica

La C_{max} y ABC del bexaroteno fueron similares en pacientes con diagnóstico de cáncer avanzado en menores y mayores de 60 años, que incluía un pequeño porcentaje de pacientes mayores de 70 años.

Pediátricos

No se han realizado estudios de farmacocinética del bexaroteno en población pediátrica.

Sexo

Los parámetros farmacocinéticos del bexaroteno fueron similares en pacientes mujeres y hombres, con cáncer avanzado.

Origen étnico

No se ha evaluado el origen étnico sobre los parámetros farmacocinéticos del bexaroteno.

Insuficiencia renal

No se han llevado a cabo estudios con **Targretin®** cápsulas en pacientes con insuficiencia renal. La ruta de eliminación urinaria del bexaroteno y sus metabolitos es escasa (<1% de la dosis administrada), pero la insuficiencia renal puede causar importantes cambios en la unión a proteínas plasmáticas, pudiendo alterar los parámetros farmacocinéticos.

Insuficiencia hepática

No se han llevado a cabo estudios con **Targretin®** cápsulas en pacientes con insuficiencia hepática. La excreción renal es menor del 1% (drogas sin cambios). Existe evidencia *in vitro* de metabolización a nivel hepático que contribuye a la eliminación del bexaroteno. Se supone que la insuficiencia hepática puede disminuir en forma importante el clearance de creatinina.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

No se han realizados estudios sobre interacciones medicamentosas con el bexaroteno. Los metabolitos oxidados del bexaroteno pueden ser producto de la acción de la citocromo P450 3A4.

Las sustancias que son inhibidoras de la citocromo P450 3A4 como el ketoconazol, itraconazol, eritromicina, gemfibrozil, jugo de pomelo pueden aumentar las concentraciones plasmáticas del bexaroteno. De la misma manera la rifampicina, fenitoína, fenobarbital y otros inductores de la citocromo P450 3A4, puede causar la disminución de las concentraciones plasmáticas del bexaroteno.

La administración concomitante de **Targretin®** cápsulas y gemfibrozil de cómo resultado un sustancial aumento de las concentraciones plasmáticas de bexaroteno, en parte por la inhibición de la citocromo P450 3A4 por el gemfibrozil. Bajo condiciones similares, las concentraciones de bexaroteno no se alteraron con la administración en forma conjunta con atorvastatin. No se recomienda la administración en forma concurrente de gemfibrozil con **Targretin®**.

La administración concomitante de tamoxifeno y **Targretin®** en mujeres con cáncer de mama, puede dar como resultado una modesta disminución en las concentraciones plasmáticas de tamoxifeno, posiblemente a través de la inducción de la citocromo P450 3A4. El bexaroteno puede aumentar teóricamente la tasa de metabolismo y disminuir las concentraciones plasmáticas de otras sustancias metabolizadas por la citocromo P450 3A4, que incluyen los contraceptivos hormonales.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Se ha evaluado el uso de **Targretin®** cápsulas en 152 pacientes con diagnóstico de LCCT con enfermedad avanzada y estadios tempranos, en dos estudios multicéntricos, abierto, contra controles históricos en los EE UU, Canadá, Europa y Australia.

El ensayo clínico que se realizó en pacientes con enfermedad avanzada, los que habían recibido por lo menos un esquema de quimioterapia sistémica (media 2; rango 1 a 11) radioterapia y/o terapias tóxicas; mientras que los pacientes en estadios tempranos fueron intolerantes al tratamiento, la enfermedad era refractaria y tuvieron una meseta en la respuesta luego de seis meses de tratamiento o dos líneas de terapia previas. La media fue de 3,5 (rango 2 a 12).

El total de pacientes que se enrolaron en estos estudios fue de 152,102 con enfermedad refractaria a por lo menos un esquema de quimioterapia, 90 con enfermedad avanzada y 12 con estadio precoz.

Los pacientes fueron tratados inicialmente con una dosis de inicio de 650 mg/m²/día, con una disminución de la dosis a 500 mg/m²/día. Ninguna de esas dosis fue tolerada, y la dosis de inicio fue reducida a 300 mg/m²/día. De cualquier forma si un paciente con una dosis de **Targretin®** de 300 mg/m²/día luego de ocho cursos no obtuvo respuesta, la dosis puede ser aumentada a 400 mg/m²/día.

En ambos estudios clínicos, la respuesta fue evaluada mediante la observación de por lo menos cinco lesiones, utilizando el Composite Assessment of Index Lesion Disease Severity (CA). Esta determinación toma en cuenta: el eritema, la elevación de las placas, hipo o hiperpigmentación y el área de compromiso.

También, se evaluó la respuesta en los tumores cutáneos (presencia o ausencia) y en las manifestaciones extracutáneas.

Todos los pacientes que tuvieron algún tipo de respuesta requirieron confirmación de la misma por lo menos por dos evaluaciones separadas entre si por cuatro semanas. Se definió como respuesta parcial como la mejoría al menos del 50% del índice de las lesiones sin empeoramiento de las mismas o el desarrollo de nuevas lesiones o manifestaciones no cutáneas. La respuesta clínica completa se definió como la desaparición de todas las manifestaciones de la enfermedad, pero que no requirió la confirmación por biopsia.

Se reportó, con la dosis de 300 mg/m² una respuesta completa (1,6%) y 19 respuestas parciales (30%) La tasa de recaída (25% de aumento en el CA o empeoramiento en el aspecto de las lesiones) fue del 30% (6 / 20) El tiempo de observación fue de 21 semanas. No se alcanzó el tiempo de duración media de la respuesta. Se observaron respuestas objetivas a las cuatro semanas de iniciado el tratamiento, como así también, respuestas tardías.

INDICACIONES Y USO

Targretin® cápsulas está indicado para el tratamiento de las manifestaciones cutáneas del linfoma cutáneo de células T (LCCT) en en pacientes que han sido refractarios al menos a un esquema de terapia sistémica.

CONTRAINDICACIONES

Targretin® cápsulas está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al bexaroteno u otros componentes de la formulación.

ADVERTENCIAS

Anormalidades en los lípidos

En la mayoría de los pacientes, **Targretin®** cápsulas, puede provocar importantes anomalías en los lípidos. Se sugiere un minucioso control del perfil lipídico en sangre y su tratamiento cuando la situación clínica así lo indique. Cerca del 70% de los pacientes con LCCT quienes recibieron una dosis inicial 300 mg/m²/día de **Targretin®** cápsulas, tuvieron un aumento rápido en los niveles de triglicéridos (2,5 veces por encima de los valores normales). Cerca del 55% tuvieron valores superiores de 800 mg/dl con una media cercana a 1200 mg/dl. El aumento del colesterol por encima de 300 mg/dl ocurrió en aproximadamente en 60% y 75% de pacientes con LCCT que recibieron una dosis inicial de 300 mg/m²/día o mayores, respectivamente. Se observó una disminución en las HDL (lipoproteínas de alta densidad) a menos de 25 mg/dl, en un 55% y 90% de los pacientes que recibieron una dosis de 300 mg/m²/día y mayores, respectivamente. Los efectos sobre los triglicéridos, colesterol HDL y colesterol total son reversibles con la suspensión del tratamiento, y puede ser mitigados con la reducción de la dosis o terapia anti lipémica concomitante. Se debe determinar el perfil lipídico en ayunas y luego una vez por semana, hasta confirmar la presencia de valores anormales. Estos cambios ocurren, generalmente, entre dos y cuatro semanas. Los niveles de triglicéridos deben ser normales antes de iniciar la terapia. De no ser así, el paciente debe recibir tratamiento (hipolipemiantes). Se debe extremar los cuidados cuando los niveles de triglicéridos superen los 400 mg/dl, a fin de reducir la posibilidad de secuelas clínicas. Si los valores de triglicéridos previos al inicio de tratamiento y una vez comenzado el mismo con **Targretin®** se encuentran elevados, se debe instaurar la terapia anti lipémica, y de ser necesario disminuir la dosis de **Targretin®** cápsulas o suspender su administración. En el grupo de pacientes que recibieron 300 mg/m²/día, el 60% de los pacientes recibieron drogas para disminuir los niveles de lípidos. Se utilizó atorvastatin en un 48% (73/152) de los pacientes con LCCT. **NO SE RECOMIENDA EL USO EN FORMA CONCURRENTES DE Targretin® con gemfibrozil, por la potencial interacción de drogas.**

Pancreatitis Aguda

Se han reportado cuatro casos de pancreatitis aguda en pacientes con LCCT y en seis pacientes que no tenían LCCT, tratados con **Targretin®** cápsulas. En todos los casos, se comprobó un marcado aumento en los valores de triglicéridos (el menor fue de 770 mg/dl) Uno de los pacientes falleció por pancreatitis. Los pacientes con LCCT que tienen factores de riesgo de pancreatitis (antecedentes de pancreatitis, hiperlipemia no controlada, excesivo consumo de alcohol, diabetes mellitus no controlada, enfermedad del tracto biliar y el consumo de medicaciones que aumentan los niveles de triglicéridos o están asociadas con toxicidad pancreática) no deben recibir tratamiento con **Targretin®**.

Anormalidades en test de función hepática

En los pacientes tratados con 300 mg/m²/día de **Targretin®** cápsulas se comunicó un aumento en las transaminasas: ASAT 5% y ALAT 2%. La incidencia fue mayor en pacientes que recibieron dosis mayores: ASAT 7%, ALAT 9% y bilirrubina 6%. Dos pacientes desarrollaron colestasis, con un paciente que falleció por falla hepática. En los ensayos clínicos, las elevaciones de estos valores, se resuelven en un 80% luego de la disminución de las dosis o con la suspensión. Se debe considerar la suspensión del tratamiento con **Targretin®** cápsulas en aquellos pacientes donde se comprueba un aumento en los valores de ASAT, ALAT y bilirrubina x 3 (valor superior).

Insuficiencia hepática

No se han desarrollado estudios específicos con **Targretin®** cápsulas en pacientes con insuficiencia hepática. Esta droga se elimina en un pequeño porcentaje (<1%) por orina. Aparte, existen evidencia *in vitro* que sufre a nivel hepático una extensa metabolización, suponiéndose que el clearance hepático está disminuido. Por tal motivo, el uso de **Targretin®** se debe hacer con sumo cuidado en este tipo de población.

Alteraciones en el eje tiroideo

El uso de **Targretin®** cápsulas, puede inducir hipotiroidismo clínico o bioquímico en cerca de la mitad de los pacientes tratados, se constató una disminución reversible en los niveles de hormonas tiroideas (tiroxina total [T4 total]) y hormona estimulante de la función tiroidea (TSH). Se reportó un 60% de disminución en los valores de TSH y del 45% de la T4, en pacientes con LCCT tratados con 300 mg/m²/día de **Targretin®** cápsulas. El 29% tuvo hipotiroidismo. En los pacientes con hipotiroidismo, desde el punto de vista del laboratorio, se debe considerar el tratamiento con hormonas tiroideas. En el grupo de pacientes que recibió la dosis de 300 mg/m²/día, el 37% fueron tratados con reemplazo hormonal. Se debe solicitar niveles basales de hormonas tiroideas y los pacientes deben ser monitoreados durante el tratamiento.

Leucopenia

Se observó leucopenia en el 18% de los pacientes con LCCT que recibieron dosis de 300 mg/m²/día de **Targretin®** cápsulas, rango 1000 a <3000 glóbulos blancos/mm³. Con dosis mayores, la incidencia fue del 43%. No se observó en ningún paciente tratado con **Targretin®** cápsulas leucopenia menor a 1000 glóbulos blancos/mm³. El tiempo de comienzo de la leucopenia fue generalmente entre 4 a 8 semanas. La mayoría de la leuco-

penia observada en estos pacientes puede ser explicada por la neutropenia. La incidencia de neutropenia grado 3 y 4, según criterios del NCI (National Cancer Institute), fue del 12 y 4% respectivamente, en pacientes que recibieron 300 mg/m²/día de **Targretin®**. La leucopenia y neutropenia que se observa durante la terapia con **Targretin®** se resolvieron luego de la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento, dentro de los 30 días en un 93% de los pacientes con LCCT y el 82% en los pacientes con cánceres no LCCT. Esta leucopenia o neutropenia no se asoció, generalmente, con secuelas o efectos adversos serios. Se debe realizar un hemograma con recuento diferencial de glóbulos blancos antes de iniciar el tratamiento y luego en forma periódica.

Cataratas

Se ha reportado en estudios de toxicidad preclínicos la aparición de cataratas (subcapsular posterior) en ratas y perros, que recibieron bexaroteno en forma diaria durante seis meses. En pacientes que fueron sometidos a un examen con lámpara de hendidura (15/79), se observó la aparición de cataratas o el empeoramiento de las mismas. Hay que tener en cuenta la alta prevalencia de cataratas en pacientes ancianos, por lo cual la relación de **Targretin®** y las cataratas, no puede ser determinada en ausencia de un grupo de control apropiado. Los pacientes tratados con **Targretin®** cápsulas, quien experimentan dificultades visuales deben tener un examen oftalmológico.

PRECAUCIONES

Generales

Se debe utilizar con precaución **Targretin®** cápsulas en pacientes con hipersensibilidad conocida a los retinoides. No se han observado reactividad cruzada en situaciones clínicas.

Suplementos con Vitamina A

En los estudios clínicos, los pacientes tienen un límite en el consumo de vitamina A igual o menor 15.000 UI/día. Se debe comunicar a los pacientes que existe una relación entre la vitamina A y el bexaroteno. Para evitar los potenciales efectos tóxicos, se debe evitar (de ser posible) el consumo de vitamina A.

Pacientes con diabetes mellitus

Se debe tener cuidado cuando se utilice en forma concurrente **Targretin®** con insulina, agentes que estimulan la secreción de insulina (sulfonilureas) o sensibilizadores a la insulina (troglicazona). Por el mecanismo de acción del **Targretin®**, este puede aumentar la acción de estos agentes, dando como resultado una hipoglucemia. No se ha comunicado la aparición de hipoglucemia en pacientes que están en tratamiento con **Targretin®** cápsulas como monoterapia.

Fotosensibilidad

Los retinoides están asociados con fotosensibilidad. Estudios *in vitro* han señalado que el bexaroteno en un potencial agente fotosensibilizante. En pacientes que recibieron **Targretin®** se han observado reacciones de fotosensibilidad moderadas, las cuales se manifestaron como quemaduras solares y sensibilidad dérmica a los rayos del sol. Los pacientes deben minimizar la exposición a la luz solar y ultravioleta, mientras estén en tratamiento con **Targretin®** cápsulas.

Análisis de laboratorio

Antes de iniciar el tratamiento con **Targretin®** cápsulas, se debe determinar el perfil lipídico. Los valores en ayuno de triglicéridos deben ser normales. De no ser así, se debe iniciar terapia hipolipemiente. La hiperlipemia se diagnostica usualmente dentro de las primeras dos a cuatro semanas. Se recomienda realizar determinaciones semanales de lípidos durante este intervalo.

En los pacientes sin hiperlipemia, las determinaciones pueden ser realizadas con menor frecuencia.

De la misma manera, se debe solicitar antes del inicio de tratamiento un hemograma con recuento diferencial de glóbulos blancos y en forma periódica durante la terapia. También se debe solicitar una hepatograma basal y luego en la primera, segunda y cuarta semana de iniciado el tratamiento, y de ser estables, se deberá solicitar en forma periódica durante el tratamiento. Se debe solicitar un análisis de la función tiroidea de inicio y luego monitorearse durante el tratamiento.

Interacción entre la droga y la comida

Se debe instruir al paciente, a tomar la medicación, con o inmediatamente luego de la comidas. En un estudio clínico, el AUC y la C_{max} de bexaroteno fue sustancialmente mayor luego de una comida con contenido graso comparado con la administración de una solución de glucosa. **SE RECOMIENDA QUE TARGRETIN® CÁPSULAS, SE ADMINISTRE CON ALIMENTOS.**

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

No se han realizado estudios sobre interacciones medicamentosas con bexaroteno. Los metabolitos oxidados del bexaroteno son formados por el citocromo de P450 3A4.

Conociendo las bases del metabolismo del bexaroteno, los inhibidores de la citocromo como el ketoconazole, itraconazole, eritromicina, gemfibrozil, jugo de pomelo y otros; pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de bexaroteno. De la misma manera, los inductores de la citocromo P 450 3A4, como la rifampicina, fenitoina, fenobarbital pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de bexaroteno.

La coadministración de **Targretin®** y gemfibrozil, da como resultado un sustancial aumento en la concentración plasmática de bexaroteno, probablemente, por la inhibición de la citocromo P 450 3A4 por parte del gemfibrozil. No se observaron cambios en la concentración de bexaroteno cuando se administró concomitantemente con atorvastatin. No se recomienda la administración conjunta de **Targretin®** cápsulas y gemfibrozil. Se reportó una ligera disminución en la concentraciones de tamoxifeno cuando se administró en forma conjunta con **Tar-**

gretin[®] cápsulas, probablemente por que esta última induce a la citocromo P450. **Targretin[®]** cápsulas, teóricamente, podría inducir a otras sustancias, como los contraceptivos orales. Por este motivo, cuando el uso de **Targretin[®]** cápsulas esta indicado en mujeres en edad fértil, se recomienda el uso de dos formas de contracepción en forma concurrente, una de las cuales no tiene que ser hormonal.

Insuficiencia renal

No hay estudios realizados con **Targretin[®]** cápsulas en pacientes con insuficiencia renal. La eliminación urinaria de bexaroteno y sus metabolitos por esta ruta es escasa (menos del 1% de la dosis administrada). Sin embargo, en los pacientes con insuficiencia renal puede haber cambios significativos a nivel de los valores de proteínas plasmáticas, que en el caso del bexaroteno es mayor a 99%. Por lo tanto, los parámetros farmacocinéticos del bexaroteno pueden estar alterados en la insuficiencia renal.

Unión a proteínas plasmáticas

El bexaroteno tiene una alta unión a proteínas plasmáticas (>99%) No se sabe a que proteína se une, como así tampoco, si el bexaroteno desplaza a otras drogas de la unión a proteínas plasmáticas, como si otras drogas pueden desplazar al bexaroteno de la unión a proteínas plasmáticas.

Análisis de laboratorio

Los niveles de CA 125 en pacientes con cáncer de ovario, pueden aumentar con la terapia con **Targretin[®]** cápsulas.

CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, DETERIORO DE LA FERTILIDAD

No se realizaron estudios en animales para evaluar el potencial carcinogénico. El bexaroteno no es mutagénico en el ensayo de Ames (bacteria) o el ensayo de células de mamífero (ensayo de linfoma del ratón). Tampoco se han realizado estudios de fertilidad con bexaroteno. Bexaroteno en una dosis de 1,5 mg/kg/día (durante 91 días) causó degeneración testicular (perros). Con esta dosis, el ABC fue de 1/5 comparándola con la dosis recomendada en los humanos.

EMBARAZO

Categoría X

El bexaroteno puede causar daño fetal cuando se lo administra a las mujeres embarazadas. No debe administrarse **Targretin[®]** cápsulas a mujeres embarazadas o con deseos de embarzarse. Si la mujer se embaraza mientras esta tomando **Targretin[®]** cápsulas, el tratamiento se debe suspender en forma inmediata y la mujer debe tener un consejo apropiado.

El bexaroteno puede causar malformaciones cuando se lo administra a ratas preñadas, entre el séptimo y décimo cuarto día de gestación. Con una dosis de 4 mg/kg/día se observó osificación incompleta, mientras que con una dosis de 16 mg/kg/día: paladar hendido, microftalmia y orejas pequeñas. Con la primera dosis, se alcanzó un ABC de aproximadamente un tercio comparándola contra la dosis recomendada en los adultos. El bexaroteno puede causar la muerte con dosis superiores a 10 mg/día. No se observó efectos sobre el feto de las ratas con dosis de 1 mg/kg/día, la cual produce un AUC de aproximadamente 1/6 del AUC recomendada para la dosis humana diaria.

Las mujeres en tratamiento con **Targretin[®]** cápsulas deben abstenerse de embarzarse. Una semana antes de iniciar la terapia, debe solicitarse un test de embarazo con una sensibilidad de 50 mUI/l, el cual debe repetirse durante el tratamiento con **Targretin[®]** cápsulas. Se recomienda utilizar métodos anticonceptivos efectivos por lo menos un mes antes del inicio del tratamiento, durante la terapia y un mes después de la finalización del tratamiento. Se recomienda utilizar por lo menos dos métodos de contracepción en forma simultánea, a menos que el método elegido sea la abstinencia. Bexaroteno puede, potencialmente, inducir el metabolismo enzimático y disminuir las concentraciones plasmáticas de contraceptivos hormonales. Es altamente recomendable, que una de las formas de contracepción sea un método no hormonal. Los varones con parejas sexuales que estén embarazadas, o que se pueden embarazar, deben usar condones durante el acto sexual mientras que estén en tratamiento con **Targretin[®]** cápsulas y por lo menos un mes después de la finalización del tratamiento. La terapia con **Targretin[®]** cápsulas debe iniciarse entre el segundo o tercer día del período menstrual normal. Se debe indicar el tratamiento con **Targretin[®]** cápsulas a las mujeres siempre y cuando: el test de embarazo sea negativo y se brinden consejos para evitar el embarazo y se discutan los potenciales efectos nocivos sobre el embarazo.

LACTANCIA

No se sabe si el bexaroteno se excreta por leche. Habida cuenta que muchas drogas se excretan por la leche y los potenciales efectos adversos serios en los infantes, se debe tomar la decisión de discontinuar la lactancia o suspender la droga, tomando en cuenta la importancia de la droga para la madre.

USO PEDIÁTRICO

No han sido establecidas la seguridad y efectividad del bexaroteno en pacientes pediátricos.

USO GERIÁTRICO

Del total de pacientes con LCCT en los estudios clínicos, el 64% de estos tenían 60 o más años, mientras que el 33% tenían 70 o más. No se hallaron diferencias en la seguridad entre los pacientes de 70 años y los más jóvenes, aunque no puede descartarse una mayor sensibilidad en los pacientes ancianos. Las respuestas al tratamiento con **Targretin[®]** cápsulas fueron

observadas en todos los grupos etarios, sin preferencia por algún grupo de edad.

REACCIONES ADVERSAS

La seguridad de **Targretin[®]** cápsulas ha sido evaluada en estudios clínicos con 152 pacientes con LCCT que recibieron tratamiento por 97 semanas y en 352 pacientes en otros estudios. La duración media del tratamiento fue de 166 días. Los efectos adversos más frecuentes se muestran en la tabla 1. Los eventos posiblemente relacionados con el tratamiento fueron: anomalías de los lípidos (aumento de los triglicéridos, aumento del colesterol total y LDL y disminución del HDL), hipotiroidismo, cefalea, astenia, rash, leucopenia, anemia, náuseas, infección, edema periférico, dolor abdominal y piel seca. La mayoría de estos ocurrieron en pacientes tratados con dosis mayores de 300 mg/m²/día.

Los efectos adversos que causaron la disminución de la dosis o la discontinuación de la droga fueron: la hiperlipemia, neutropenia/leucopenia, diarrea, fatiga/letargia, hipotiroidismo, cefalea, anomalías de la función hepática, rash, pancreatitis, náuseas, anemia, reacciones alérgicas, espasmos musculares, neumonía y confusión.

TABLA 1
EFECTOS ADVERSOS REPORTADOS CON UNA INCIDENCIA 10%

Sistema/ Evento adverso	Dosis inicial (mg/m ² /día)	
	300 n = 84 (%)	>300 n = 53(%)
Desórdenes metabólicos y nutricionales		
Hiperlipemia	66 (78,6)	42 (79,2)
Hipercolesterolemia	27 (32,1)	33 (62,3)
Aumento en la LDH	6 (7,1)	7 (13,2)
Sistémicos		
Cefalea	25 (29,8)	22 (41,5)
Astenia	17 (20,2)	24 (45,3)
Infección	11 (13,1)	12 (22,6)
Dolor abdominal	9 (10,7)	2 (3,8)
Escalofríos	8 (9,5)	7 (13,2)
Fiebre	4 (4,8)	9 (17,0)
Síndrome gripal	3 (3,6)	7 (13,2)
Dolor de espalda	2 (2,4)	6 (11,3)
Infección bacteriana	1 (1,2)	7 (13,2)
Endócrino		
Hipotiroidismo	24 (28,6)	28 (52,8)
Piel y faneras		
Rash	14 (16,7)	12 (22,6)
Piel seca	9 (10,7)	5 (9,4)
Dermatitis exfoliativa	8 (9,5)	15 (28,3)
Alopecia	3 (3,6)	6 (11,3)
Hematológico y Linfático		
Leucopenia	14 (16,7)	25 (47,2)
Anemia	5 (6,0)	13 (24,5)
Anemia hipocrómica	3 (3,6)	7 (13,2)
Sistema Digestivo		
Náusea	13 (15,5)	4 (7,5)
Diarrea	6 (7,1)	22 (41,5)
Vómitos	3 (3,6)	7 (13,2)
Anorexia	2 (2,4)	12 (22,6)
Sistema Cardiovascular		
Edema periférico	11 (13,1)	6 (11,3)
Sistema Nervioso		
Insomnio	4 (4,8)	6 (11,3)

(NCI) reportados fueron hipertrigliceridemia, prurito, cefalea, edema periférico, leucopenia, rash e hipercolesterolemia. La mayoría de estos se observó en pacientes tratados con dosis superiores a 300 mg/m²/día.

TABLA 2
INCIDENCIA DE EFECTOS ADVERSOS MODERADAMENTE SEVEROS Y SEVEROS

Sistema/ Evento adverso	Dosis asignada (mg/m ² /día)			
	300 n = 84 (%)		>300 n = 53(%)	
	Moderada	Severa	Moderada	Severa
Sistémicos				
Astenia	1(1,2)	0(0,0)	11(20,8)	0(0,0)
Cefalea	3(3,6)	0(0,0)	5(9,4)	1(1,9)
Infección bacteriana	1(1,2)	0(0,0)	0(0,0)	2(3,8)
Cardiovascular				
Edema periférico	2(2,4)	1(1,2)	0(0,0)	0(0,0)
Sistema digestivo				
Anorexia	0(0,0)	0(0,0)	3(5,7)	0(0,0)
Diarrea	1(1,2)	1(1,2)	2(3,8)	1(1,9)
Pancreatitis	1(1,2)	0(0,0)	3(5,7)	0(0,0)
Vómitos	0(0,0)	0(0,0)	2(3,8)	0(0,0)
Endócrino				
Hipotiroidismo	1(1,2)	1(1,2)	2(3,8)	0(0,0)
Hemático y Linfático				
Leucopenia	3(3,6)	0(0,0)	6(11,3)	1(1,9)
Metabolismo y Nutrición				
Bilirrubina	0(0,0)	1(1,2)	2(3,8)	0(0,0)
Hipercolesterolemia	2(2,4)	0(0,0)	5(9,4)	0(0,0)
Hiperlipemia	16(19,0)	6(7,1)	17(32,1)	5(9,4)
Aumento ASAT	0(0,0)	0(0,0)	2(3,8)	0(0,0)
Aumento ALAT	0(0,0)	0(0,0)	2(3,8)	0(0,0)
Respiratorio				
Neumonía	0(0,0)	0(0,0)	2(3,8)	2(3,8)
Piel y Faneras				
Dermatitis exfoliativa	0(0,0)	1(1,2)	3(5,7)	1(1,9)
Rash	1(1,2)	2(2,4)	1(1,9)	0(0,0)

En la tabla tres se muestra la incidencia de efectos adversos a nivel del laboratorio, en pacientes con LCCT que recibieron **Targretin[®]** cápsulas. La incidencia de grado 3 y 4 fue del

28% y 25%, respectivamente.

Cuando el análisis fue realizado con dosis superiores a 300 mg/m²/día, la incidencia de reacciones grado 3 y 4 (criterios NCI) en el caso de triglicéridos y colesterol total fué de 45 y 45%, respectivamente.

TABLA 3
VALORES DE LABORATORIO ANORMALES DURANTE EL TRATAMIENTO.
ENSAYOS CLÍNICOS EN CTCL

Análisis	Dosis asignada (mg/m ² /día)			
	300 (n=84)		>300 (n=53)	
	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Triglicéridos	21.3	6.7	31.8	13.6
Colesterol Total	18.7	6.7	15.9	29.5
Fosfatasa Alcalina	1.2	0.0	0.0	1.9
Hiperiglicemia	1.2	0.0	5.7	0.0
Hipocalcemia	1.2	0.0	0.0	0.0
Hiponatremia	1.2	0.0	9.4	0.0
ALAT	1.2	0.0	1.9	1.9
Hipercalemia	0.0	0.0	1.9	0.0
Hipernatremia	0.0	1.2	0.0	0.0
ASAT	0.0	0.0	1.9	1.9
Bilirrubina total	0.0	0.0	0.0	1.9
ANC	12.0	3.6	18.9	7.5
ALC	7.2	0.0	15.1	0.0
WBC	3.6	0.0	11.3	0.0
Hemoglobina	0.0	0.0	1.9	0.0

Aparte de estos 152 pacientes que se incluyeron en ensayos clínicos, 352 pacientes recibieron **Targretin** cápsulas como monoterapia en una variedad de enfermedad malignas, con un rango de dosis entre 5 a 1000 mg/m²/día. Los efectos adversos más comunes (con una incidencia mayor al 10%) fueron similares en aquellos que se reportaron en pacientes con LCCT.

En 504 pacientes que recibieron **Targretin** cápsulas (LCCT ó no LCCT) como monoterapia, se reportaron efectos adversos, que en ocasiones fueron fatales, como la pancreatitis aguda, hematoma subdural y falla hepática.

En pacientes con diagnóstico de LCCT que recibieron como dosis inicial 300 mg/m²/día tuvieron otros efectos adversos con una incidencia menor al 10%, que no fueron incluidos en la tabla 1 - 3, estos fueron:

Sistémicos

Escalofríos, celulitis, dolor torácico, sepsis y moniliasis.

Cardiovascular

Hemorragia, hipertensión, angina de pecho, falla cardiaca derecha, síncope y taquicardia.

Digestivo

Constipación, boca seca, flatulencia, colitis, dispepsia, queilitis, gastroenteritis, gingivitis, falla hepática y melena.

Hemático y linfático

Eosinofilia, trombocitopenia, aumento del tiempo de coagulación, linfocitosis y trombocitemia

Metabólico y nutricional

Aumento de la LDH, aumento de la creatinina, hipoproteinemia, hiperglucemia, disminución del peso, aumento del peso y aumento de la amilasa.

Músculo esquelético

Artralgias, mialgias, dolor óseo, miastenia y artrosis.

Nervioso

Depresión, agitación, ataxia, accidente cerebrovascular, confusión, vértigo, hiperestesia, hipoestesia y neuropatía.

Respiratorio

Faringitis, rinitis, disnea, derrame pleural, bronquitis, aumento de la tos, edema de pulmón, hemoptisis e hipoxia.

Piel y faneras

Úlcera de piel, acné, alopecia, nódulos de piel, rash máculo papular, rash pustular, drenaje seroso y rash vesículo bulloso.

Sentidos especiales

Ojo seco, conjuntivitis, otalgia, blefaritis, lesión en córnea, queratitis, otitis externa y defectos en el campo visual.

Urogenital

Albuminuria, hematuria, incontinencia urinaria, infección del tracto urinario, urgencia miccional, disuria, función renal anormal y mastalgia.

SOBREDOSIS

Dosis superiores a 1000 mg/m²/día de **Targretin** cápsulas han sido administradas en estudios de corto tiempo en pacientes con cáncer avanzados sin efectos agudos tóxicos. Dosis únicas de 1500 mg/kg y 720 mg/kg fueron bien toleradas sin una toxicidad significativa en ratas y perros respectivamente. Estas dosis, comparadas con las dosis humanas con la base de mg/m², son 30 y 50 veces mayores.

No hay experiencia clínica con la sobredosis de **Targretin** cápsulas. Cualquier sobredosis de **Targretin** cápsulas debe ser tratada con medidas de soporte.

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez:

0800-444-8694
(011) 4962-6666 / 2247

Centro Nacional de Intoxicaciones:

Hospital A. Posadas:
0-800-333-0160

(011) 4654-6648 / 4658-7777

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

La dosis de inicio de tratamiento con **Targretin** cápsulas es de 300 mg/m²/día. Estas deben ser tomadas en una sola dosis con las comidas.

CÁLCULO DE LA DOSIS DE TARGRETIN CÁPSULAS DE ACUERDO A LA SUPERFICIE CORPORAL

Nivel de dosis inicial (300 mg/m ² /día)		
Superficie corporal (m ²)	Dosis total diaria (mg/día)	Número de cápsulas de 75 mg
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

Guía de modificación de dosis

La dosis de **Targretin** cápsulas de 300 mg/m²/día puede ser disminuida a 200 mg/m²/día y luego a 100 mg/m²/día o ser temporariamente suspendida, si la toxicidad lo requiere. Cuando la toxicidad es controlada, la dosis puede ser ajustada cuidadosamente hasta que el paciente tenga beneficios. Si luego de ocho semanas de tratamiento, con una dosis de 300 mg/m²/día (siendo esta dosis bien tolerada) se podrá escalar la dosis a 400 mg/m²/día con un cuidadoso monitoreo, hasta que paciente tenga beneficios.

Duración del tratamiento

En ensayos clínicos en pacientes con LCCT, estos recibieron tratamiento hasta 97 semanas. El tratamiento con **Targretin** cápsulas debe continuar hasta que este devengue en beneficios para el paciente.

Targretin cápsulas se dispensa en cápsulas de gelatina blanda, de forma oblonga de 75 mg, en frasco de polietileno de alta densidad, con cierre resistente a los niños.

PRESENTACIÓN

Frasco conteniendo 100 cápsulas.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Almacénese a temperatura ambiente inferior a 30 °C. Se debe evitar la exposición a altas temperaturas y humedad luego que la botella es abierta.

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS

Si considera que alguno de los efectos adversos es grave o si observara cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a Bioprofarma Bagó S.A., al teléfono (011) 4016-6200; o vía correo electrónico a farmacovigilancia@bioprofarma.com

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede también llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Este medicamento debe usarse únicamente hasta la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

MANTÉNGASE ÉSTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Dirección Técnica: Pablo G. Contino - Farmacéutico.

Elaborado por Catalent Pharma Solutions Inc., 2725 Scherer Drive, St. Petersburg, FL 33716, Estados Unidos. Acondicionado por Almac Pharma Services Ltd., Almac House, 20 Seagoe Industrial Estate, Craigavon, Armagh BT63 5QD, Reino Unido. Bajo licencia de Eisai Limited, Reino Unido; representado por Ferrer Internacional S.A., España. Representación en Argentina por Bioprofarma Bagó S.A., Terrada 1270, C1416ARD, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 51.124

Prospecto autorizado por ANMAT Disposición N°:5628/2003.

Fecha de última revisión: Mayo 2018

Código: 142PR/3



Bioprofarma Bagó S.A.

Terrada 1270 (C1416ARD), CABA, Argentina
Tel.: (54 11) 4016-6200 Fax: (54 11) 4016-6222

www.bioprofarma.com
farmacovigilancia@bioprofarma.com