

# Impilo® Bexaroteno

## Capsulas blandas

Vía de administración: Oral

Industria Argentina  
Venta bajo receta archivada

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

## COMPOSICIÓN

Cada cápsula blanda de Impilo® contiene:

Bexaroteno	75 mg
Polietilenglicol 400	588,675 mg
Povidona	30,000 mg
Polisorbato 20	56,250 mg
Butilhidroxianisol	0,075 mg

Composición de la cápsula de gelatina: gelatina, solución de sorbitol/glicerina (50:50), glicerina, dióxido de titanio, lecitina de soja, triglicéridos de cadena media

## ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antineoplásico.

Código ATC: L01XF03

## INDICACIONES

Impilo® está indicado para 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.

## CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS. PROPIEDADES

### Acción Farmacológica

#### Mecanismo de acción

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

*In vitro*, bexaroteno inhibe la proliferación de líneas de células tumorales de origen hematopoyético y escamoso. *In vivo*, bexaroteno produce regresión tumoral en algunos modelos animales y previene la inducción tumoral en otros. Pese a ello, se desconoce el mecanismo de acción exacto del bexaroteno en el tratamiento de linfoma cutáneo de células T (LCCT).

### Farmacocinética

#### Absorción

**Absorción/proportionalidad de la dosis:** la farmacocinética fue lineal hasta una dosis de 650 mg/m<sup>2</sup>.

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  $\geq 230$  mg/m<sup>2</sup>, la concentración máxima (C<sub>max</sub>) y el área bajo la curva (AUC) en algunos pacientes fueron inferiores a los valores respectivos de dosis unitaria. No se observó evidencia de acumulación prolongada. Al nivel de dosis diaria inicial recomendada (300 mg/m<sup>2</sup>), los parámetros farmacocinéticos de dosis diarias unitarias y repetidas de bexaroteno fueron similares.

#### Distribución

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

## POSOLOGÍA Y MODO 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/m<sup>2</sup>/día. Los cálculos de la dosis inicial conforme al área de superficie corporal son los siguientes:

#### DO SIS INICIAL RECOMENDADA

Nivel de la dosis inicial (300 mg/m <sup>2</sup> /día)		Número de cápsulas de Impilo® 75 mg
Superficie corporal (m <sup>2</sup> )	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/m<sup>2</sup>/día podrá modificarse a 200 mg/m<sup>2</sup>/día, luego a 100 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup>/día. No se han evaluado dosis superiores a 650 mg/m<sup>2</sup>/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

Administración por vía oral.

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

## CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Embarazo o lactancia.
- Mujeres en edad fértil que no toman medidas anticonceptivas eficaces.
- Historial de pancreatitis.
- Hipercolesterolemia incontrolada.
- Hipertrigliceridemia incontrolada.
- Hipervitaminosis A.
- Enfermedad tiroidea no controlada.
- Insuficiencia hepática.
- Infección sistémica activa.

## ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### General

Bexaroteno 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 ingrediente de **Impilo®**, 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 antihipérmico y, si es preciso, reducir la dosis (de 300 mg/m<sup>2</sup>/día de bexaroteno a 200 mg/m<sup>2</sup>/día, o incluso a 100 mg/m<sup>2</sup>/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. 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 LCOCT que tienen factores de riesgo de pancreatitis (p. ej., episodios previos de pancreatitis, hiperlipidemia incontrolada, consumo excesivo de alcohol, diabetes mellitus incontrolada, o 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 T<sub>4</sub>]) y la hormona estimulante de la 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 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 estrogénicos. 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.

**Impilo®** contiene una pequeña cantidad de sorbitol, por lo tanto, los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.

## Interacciones 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 LCOCT 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,

## CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Embarazo o lactancia.
- Mujeres en edad fértil que no toman medidas anticonceptivas eficaces.
- Historia de pancreatitis.
- Hipercolesterolemia incontrolada.
- Hipertrigliceridemia incontrolada.
- Hipervitaminosis A.
- Enfermedad tiroidea no controlada.
- Insuficiencia hepática.
- Infección sistémica activa.

## ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### General

Boxaroteno 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 boxaroteno no deberán donar sangre. El Butilhidroxianisól, un ingrediente de **Impilo®**, 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 boxaroteno. Deberán realizarse determinaciones de lípidos en sangre (triglicéridos y colesterol) en ayunas antes de comenzar el tratamiento de boxaroteno, y a intervalos semanales hasta establecer la respuesta lipídica al boxaroteno, 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 boxaroteno. 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 antihipérmico y, si es preciso, reducir la dosis (de 300 mg/m<sup>2</sup>/día de boxaroteno a 200 mg/m<sup>2</sup>/día, o incluso a 100 mg/m<sup>2</sup>/día) o suspender el tratamiento.

Los datos de estudios clínicos indican que las concentraciones de boxaroteno 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 boxaroteno, por lo que no se recomienda la administración concomitante de gemfibrozilo con boxaroteno. 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 LCCCT que tienen factores de riesgo de pancreatitis (p. ej., episodios previos de pancreatitis, hiperlipidemia incontrolada, consumo excesivo de alcohol, diabetes mellitus incontrolada, o 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 boxaroteno, 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 boxaroteno. 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 boxaroteno 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 boxaroteno, reducción reversible de los niveles de la hormona tiroidea (tiroxina total [total T<sub>4</sub>]) y la hormona estimulante de la 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 boxaroteno han sido tratados con suplementos de hormona tiroidea, resolviéndose sus síntomas.

### Leucopenia

Se ha informado de leucopenia asociada al tratamiento con boxaroteno 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 boxaroteno 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 boxaroteno. 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 boxaroteno, 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 boxaroteno en estudios clínicos. Sin embargo, no se ha excluido que un efecto adverso a largo plazo del tratamiento de boxaroteno sea la formación de opacidad del cristalino en humanos. Cualquier paciente tratado con boxaroteno que experimente dificultades visuales deberá someterse a una revisión oftalmológica apropiada.

### Suplementos de vitamina A

Dada la relación entre boxaroteno 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 boxaroteno 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 boxaroteno puede potenciar la acción de dichos agentes, produciendo hipoglucemia. No se han comunicado casos de hipoglucemia asociados al uso de boxaroteno 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 boxaroteno, ya que datos *in vitro* indican que el boxaroteno puede tener posibles efectos fotosensibilizadores.

### Anticonceptivos orales

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

**Impilo®** contiene una pequeña cantidad de sorbitol, por lo tanto, los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.

### Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

#### Efectos de otras sustancias sobre el boxaroteno

No se han realizado estudios formales para evaluar las interacciones farmacológicas con boxaroteno.

Sobre la base del metabolismo oxidante del boxaroteno 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 boxaroteno 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 boxaroteno 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 boxaroteno en pacientes con LCCT indicó que la administración concomitante de gemfibrozilo ocasionó importantes aumentos en las concentraciones plasmáticas de boxaroteno. Se desconoce el mecanismo de esta interacción. En condiciones parecidas, las concentraciones de boxaroteno no se vieron afectadas por la administración concomitante de atorvastatina o levotiroxina. No se recomienda la administración concomitante de gemfibrozilo con boxaroteno.

#### Efectos del boxaroteno en otras sustancias

Existen indicios de que el boxaroteno puede inducir CYP3A4,

Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conectivo	Frecuentes	Dolor óseo, Artralgia, Mialgia
	Poco frecuentes	Miastenia <sup>1</sup>
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes	Albuminuria <sup>1,3</sup> , Función anormal del riñón
	Muy frecuentes	Dolor, Cefalea, Astenia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Reacción alérgica, Infección, Escalofrío <sup>1</sup> , Dolor abdominal, Nivel hormonal alterado <sup>1</sup>
	Poco frecuentes	Neoplasia, Fiebre <sup>1,2,3</sup> , Celulitis, Infección parasitaria Trastorno de las membranas mucosas <sup>3</sup> , Dolor de espalda <sup>1,2,3</sup> , Prueba anormal de laboratorio

<sup>1</sup> Reacciones adversas observadas con mayor frecuencia al administrar bexaroteno a una dosis de >300 mg/m<sup>2</sup>/día.

<sup>2</sup> Reacciones adversas observadas con mayor frecuencia al administrar bexaroteno a una dosis de 300 mg/m<sup>2</sup>/día en pacientes con cáncer sin LCCT.

<sup>3</sup> Reacciones adversas observadas con mayor frecuencia al administrar bexaroteno a una dosis de >300 mg/m<sup>2</sup>/día (en comparación con la administración a pacientes con LCCT a 300 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup>/día o en indicaciones aparte de cáncer LCCT)

#### Reacciones adversas observadas por primera vez

Equimosis, petequea, 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, hipertonia, confusión, ansiedad, labilidad emocional, somnolencia, disminución de la libido, nerviosismo, ceguera nocturna, nistagmo, afectación del lacrimal, tinnitus, alteración del gusto, dolor de pecho, arritmia, afectación vascular periférica, edema generalizado, hemoptisis, disnea, aumento de la tos, sinusitis, faringitis, disfgia, 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, hipocalcemia, hiperuricemia, hipocolesterolemia, hipolipemia, hipomagnesemia, marcha anormal, estupor, parestesia circunmoral, pensamientos anormales, dolor de ojos, hipovolemia, hematoma subdural, cardiopatía congestiva, palpitaciones, epistaxis, anomalía vascular, afectación vascular, palidez, neumonía, afectación respiratoria, afectación pulmonar, afectación 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, afectación articular, retención urinaria, micción afectada, poliuria, nocturia, impotencia, anomalía 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/m<sup>2</sup>/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).

### SOBREDOSIFICACIÓN

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/m<sup>2</sup>/día de bexaroteno sin efectos tóxicos agudos. Dosis unitarias de 1.500 mg/kg (9.000 mg/m<sup>2</sup>) y 720 mg/kg (14.400 mg/m<sup>2</sup>) fueron toleradas sin toxicidad significativa por ratas y perros, respectivamente.

Ante la eventualidad de una sobredosis, 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

#### Hospital Fernández:

(011) 4801-7767 / 4808-2655

### PRESENTACIONES

**Impilo® 75 mg:** envase conteniendo 100 capsulas blandas.

### CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a una temperatura inferior a 25 °C. Mantener el frasco perfectamente cerrado.

### NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS

Si considera que alguno de los efectos adversos es grave o no está mencionado en este prospecto, informe a:

**Bioprofarma Bagó S.A.:** (011) 4016-6200

farmacovigilancia@bioprofarma.com

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede completar 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 en Avenida Márquez 654/691, Villa Loma Hermosa, Partido de Tres de Febrero, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 59918

Prospecto aprobado por ANMAT Disp. N°: 6044/23

**Fecha de última revisión:** Agosto 2023

**Código:** 810PR



#### Bioprofarma Bagó S.A.

Terrada 1270 (C1416ARD), CABA, Argentina

Tel.: (54 11) 4016-6200

[www.bioprofarma-bago.com.ar](http://www.bioprofarma-bago.com.ar)

[farmacovigilancia@bioprofarma.com](mailto:farmacovigilancia@bioprofarma.com)