

1. LEGEMIDLETS NAVN

Bexarotene Amdipharm 75 mg myke kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver kapsel inneholder 75 mg beksaroten.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver kapsel inneholder 122,198 mg sorbitol.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, myk.

Hvit til off-white farget dispersjon innkapslet i hvit til off-white farget ugjennomsiktig, avlang myk gelatinkapsel.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Bexarotene Amdipharm er indisert til behandling av hudmanifestasjoner hos voksne pasienter med kutan T-celle lymfom (CTCL) i fremskreden tilstand, som er resistente mot minst én systemisk behandling.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Beksarotenbehandling må bare innledes og opprettholdes av leger med erfaringer fra behandling av pasienter med kutan T-celle lymfom (CTCL).

Dosering

Anbefalt startdose er 300 mg/m²/dag. Startdoseberegning i henhold til kroppens overflateareal er som følger:

Tabell 1 Anbefalt startdose

Første dosenivå (300 mg/m ² /dag)		Antall Bexarotene Amdipharm -kapsler på 75 mg
Kroppens overflateareal (m ²)	Total daglig dose (mg/dag)	
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
-----------	-----	----

Retningslinjer for doseringsendringer

Doseringsnivået på 300 mg/m²/dag kan justeres til 200 mg/m²/dag, og deretter til 100 mg/m²/dag, eller midlertidig seponeres, om toksisitet tilsier dette. Når toksisiteten er under kontroll, kan dosen justeres forsiktig oppover igjen. Med egnet klinisk overvåking kan individuelle pasienter behandles med doser over 300 mg/m²/dag. Større doser enn 650 mg/m²/dag er ikke vurdert hos pasienter med CTCL. I kliniske studier ble beksaroten administrert i opptil 118 uker til pasienter med CTCL. Behandlingen bør fortsette så lenge pasienten har fordeler av den.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av beksaroten hos barn (i alderen under 18 år) har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Eldre pasienter

Av det samlede antallet pasienter med CTCL i kliniske studier var 61 % 60 år eller eldre, mens 30 % var 70 år eller eldre. Det ble ikke observert generelle forskjeller i sikkerheten mellom pasienter på 70 år eller eldre og yngre pasienter, men en kan ikke utelukke større sensitivitet for beksaroten hos enkelte eldre. Standarddose bør benyttes til eldre.

Pasienter med nyresvikt

Ingen formelle studier er utført på pasienter med nyresvikt. Kliniske farmakokinetiske data antyder at utskilling av beksaroten med metabolitter i urinen er en mindre utskillingsvei for beksaroten. Hos alle evaluerte pasienter var anslått renal clearance for beksaroten på under 1 ml/minutt. På grunn av de begrensede dataene som foreligger, bør pasienter med nyresvikt overvåkes nøye under beksarotenbehandling.

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

Bexarotene Amdipharm kapslene skal tas som en oral, daglig enkeltdose i forbindelse med måltid. Kapslene må ikke tygges.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor beksaroten eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1

Graviditet og amming

Fertile kvinner som ikke bruker sikker prevensjon

Tidligere pankreatitt

Ukontrollert hyperkolesterolemi

Ukontrollert hypertriglyseridemi

Hypervitaminose A

Ukontrollert tyreoidlidelse

Leversvikt

Pågående systemisk infeksjon

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Generelt

Bexarotene Amdipharm-kapsler bør brukes med forsiktighet til pasienter med kjent overfølsomhet overfor retinoider. Det er ikke registrert kliniske tilfeller av kryssreaktivitet. Pasienter som får beksaroten må ikke gi blod til blodoverføring. Butylhydroksyanisol, et innholdsstoff i Bexarotene Amdipharm, som kan irritere slimhinnene. Kapslene må derfor svelges hele og ikke tygges.

Lipider

Hyperlipidemi er identifisert som en virkning forbundet med bruk av beksaroten i kliniske studier. Fastende blodlipidbestemmelse (triglyserider og kolesterol) bør utføres før behandling med beksaroten innledes, og ukentlig til lipidresponsen på beksaroten er fastslått, noe som vanligvis forekommer innen to til fire uker, og deretter med intervaller på høyst en måned. Det fastende triglyseridnivået bør være normalt eller normalisert med egnet behandling før behandling med beksaroten. En bør så langt mulig forsøke å opprettholde triglyseridnivåer på under 4,52 mmol/l for å redusere risikoen for klinisk sekvele. Hvis fastende triglyseridnivå er eller blir forhøyet under behandlingen, anbefales antilipemisk behandling, og om nødvendig også en dosereduksjon av beksaroten (fra 300 mg/m²/dag til 200 mg/m²/dag, eventuelt ved behov til 100 mg/m²/dag) eller seponering av behandlingen. Data fra kliniske studier viser at beksarotenkonsentrasjonene ikke ble påvirket av samtidig administrasjon av atorvastatin. Samtidig administrasjon av gemfibrozil førte imidlertid til en betydelig økning av beksarotenkonsentrasjonene i plasma. Derfor frarådes samtidig administrasjon av beksaroten og gemfibrozil (se pkt. 4.5). Forhøyet serumkolesterol bør behandles i samsvar med gjeldende praksis.

Pankreatitt

Akutt pankreatitt forbundet med forhøyet fastende serumtriglyseridnivå er rapportert i kliniske studier. Pasienter med CTCL som har risikofaktorer for pankreatitt (f.eks. tidligere tilfeller av pankreatitt, ukontrollert hyperlipidemi, høyt alkoholforbruk, ukontrollert diabetes mellitus, galleveislidelser og som bruker legemidler kjent for å øke triglyseridnivåene eller assosiert med pankreatisk toksisitet) bør ikke behandles med beksaroten, med mindre de potensielle fordelene oppveier risikoene.

Unormale resultater fra leverfunksjonstest (LFT)

Det er rapportert om forhøyede LFT-resultater forbundet med bruk av beksaroten. Med grunnlag i data fra pågående kliniske studier, gikk forhøyede LFT-resultater tilbake innen én måned hos 80 % av pasientene etter en dosereduksjon eller seponering. LFT bør foretas ved baseline og resultatene fra LFT bør overvåkes nøye ukentlig i løpet av den første måneden, og deretter månedlig. Dersom prøveresultatene blir høyere enn tre ganger øvre grense for normalverdier når det gjelder ASAT/SGOT, ALAT/SGPT eller bilirubin, bør det vurderes å utsette eller seponere behandlingen med beksaroten.

Endrede resultater fra tyreoidfunksjonstest

Endringer i tyreoidfunksjonen er observert hos pasienter som har fått beksaroten, for det meste påvist som reversibel reduksjon i tyreoidhormon (total tyroksin [total T4]) samt nivået av tyreoidstimulerende hormoner (TSH). Tyreoidfunksjonstester bør utføres ved baseline og deretter minst hver måned i løpet av behandlingen og som indikert dersom det oppstår eventuelle symptomer som tyder på hypotyreose. Pasienter med symptomatisk hypotyreose som har fått beksaroten har blitt behandlet med tyreoidhormontilskudd, og symptomene har da forsvunnet.

Leukopeni

Det er rapportert om leukopeni forbundet med beksarotenbehandling i kliniske studier. Hoveddelen av tilfellene gikk tilbake etter en dosereduksjon eller seponering. Måling av leukocyttantall med differensialtelling bør foretas ved baseline, ukentlig i løpet av den første måneden og deretter hver måned.

Anemi

Det er rapportert om anemi forbundet med beksarotenbehandling i kliniske studier. Hemoglobinmåling bør foretas ved baseline, ukentlig i løpet av den første måneden og deretter hver måned. Lavere hemoglobinnivå bør behandles i samsvar med gjeldende praksis.

Psykiatriske lidelser

Depresjon, forverret depresjon, angst og humørsvingninger har vært rapportert hos pasienter som behandles med systemiske retinoider, inkludert beksaroten. Det bør utvises særlig forsiktighet ved pasienter med tidligere depresjon. Pasientene bør overvåkes for tegn på depresjon og henvises til egnet behandling ved behov. Dersom familie eller venner er klar over dette, kan det være nyttig for å oppdage forverring av mental helse.

Linseopasitet

Etter beksarotenbehandling ble det observert at noen pasienter hadde tidligere uoppdagede linseopasiteter eller endringer i foreliggende linseopasiteter uten forbindelse med behandlingsvarigheten eller eksponert dosenivå. På grunn av den høye forekomsten og naturlige hyppigheten av kataraktdannelse hos den eldre pasientpopulasjonen som var representert i de kliniske studiene, var det ingen tilsynelatende forbindelse mellom forekomsten av linseopasitetsdannelse og beksarotenadministrasjon. En bivirkning av langvarig beksarotenbehandling på linseopasitetsdannelsen hos mennesker er imidlertid ikke utelukket. Pasienter som behandles med beksaroten, og som får problemer med synet, må undersøkes av øyelege.

Vitamin A-tilskudd

På grunn av slektskapet mellom beksaroten og A-vitamin, bør pasientene begrense inntaket av A-vitamin tilskudd til $\leq 15\ 000$ IE/dag for å unngå potensielle additive toksiske virkninger.

Pasienter med diabetes mellitus

En bør utvise forsiktighet ved administrasjon av beksaroten til pasienter som bruker insulin, substanser som øker insulinutskillingen (f.eks. sulfonylurea) eller insulinsensibiliserende preparater (f.eks. tiazolidinedioner). På bakgrunn av den kjente virkningsmekanismen mener man at beksaroten potensielt kan forsterke virkningen til disse substansene og føre til hypoglykemi. Det er ikke rapportert om tilfeller av hypoglykemi forbundet med bruk av beksaroten som monoterapi.

Fotosensitivitet

Bruk av enkelte retinoider har vært forbundet med fotosensitivitet. Pasientene bør rådes til å minimere eksponeringen for sollys og unngå solarier under behandlingen med beksaroten, ettersom data in vitro antyder at beksaroten potensielt kan ha en fotosensibiliserende virkning.

Orale prevensjonsmidler

Beksaroten kan potensielt fremkalle metabolske enzymer, og dermed teoretisk sett redusere effekten til østroprogestive prevensjonsmidler. Fertile kvinner som skal behandles med beksaroten må derfor

benytte pålitelig, ikke-hormonell form for prevensjon, fordi beksaroten tilhører en terapeutisk klasse med høy risiko for misdannelser hos mennesker.

Pediatrisk populasjon

Bexarotene Amdipharm anbefales ikke til barn (i alderen under 18 år)

Hjelpestoffer

Bexarotene Amdipharm inneholder sorbitol. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med fruktosintoleranse bør derfor ikke bruke dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Virkninger av andre substanser på beksaroten

Det er ikke utført formelle studier for å evaluere legemiddelinteraksjoner med beksaroten. På grunnlag av den oksidative metabolismen til beksaroten av cytokrom P450 3A4 (CYP3A4), kan samtidig administrasjon med andre CYP3A4-substrater, som ketokonazol, itrakonazol, proteasehemmere, klaritromycin og erytromycin teoretisk sett føre til en økning i beksarotenkonsentrasjonene i plasma. Samtidig administrasjon med CYP3A4-induktorer, som rifampicin, fenytoin, deksametason eller fenobarbital kan teoretisk sett forårsake en reduksjon av beksarotenkonsentrasjonene i plasma.

Forsiktighet anbefales ved kombinasjon med CYP3A4-substrater med smal terapeutisk margin, dvs. immunsuppressive legemidler (ciklosporin, tacrolimus, sirolimus) samt CYP3A4-metaboliserte cytotoksiske legemidler, dvs. cyklofosamid, etoposid, finasterid, ifosfamid, tamoksifen, vinkaalkaloider.

En populasjonsanalyse av beksarotenkonsentrasjonene i plasma hos pasienter med CTCL viste at samtidig administrasjon av gemfibrozil førte til en betydelig økning av beksarotenkonsentrasjonene i plasma. Denne virkningsmekanismen er ukjent. Under lignende forhold ble ikke beksarotenkonsentrasjonene påvirket av samtidig administrasjon av atorvastatin eller levotyroxin. Samtidig administrasjon av gemfibrozil med beksaroten frarådes.

Virkninger av beksaroten på andre substanser

Det foreligger indikasjoner på at beksaroten kan fremkalle CYP3A4. Derfor kan gjentatt administrasjon av beksaroten føre til en automatisk fremkalling av sin egen metabolisme og, særlig ved høyere dosenivåer enn 300 mg/m²/dag øke hastigheten på metabolismen og redusere plasmekonsentrasjonene av andre substanser som metaboliseres av cytokrom P450 3A4, som tamoksifen. Beksaroten kan for eksempel redusere effekten til orale prevensjonsmidler (se pkt. 4.4 og 4.6).

Beksaroten kan potensielt øke virkningen av insulin, legemidler som øker insulinsekresjonen (f.eks. sulfonylureaderivater) og legemidler som øker insulinfølsomheten (f.eks. tiazolidindioner), og medføre hypoglykemi (se pkt. 4.4).

Interaksjoner ved laboratorieprøver

CA125-verdiene hos pasienter med eggstokkreft kan forhøyes under beksarotenbehandling.

Interaksjon med matvarer

I alle kliniske studier ble pasientene bedt om å ta beksaroten-kapslene samtidig med eller umiddelbart etter et måltid. Ved én klinisk studie var beksaroten-AUC- og C_{max}-verdiene i plasma betydelig høyere

etter administrasjon av et måltid med høyt fettinnhold kontra etter administrasjon av en glukoseløsning. Fordi sikkerhets- og effektivitetsdata fra kliniske studier er basert på administrasjon sammen med mat, anbefales det at beksaroten-kapsler tas sammen med mat.

På grunn av den oksidative metabolismen til beksaroten av cytokrom P450 3A4, kan grapefruktjuice teoretisk sett føre til en økning av beksarotenkonsentrasjonene i plasma.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av beksaroten hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet. Det er ikke påvist noen sikkerhetsmargin for human teratogenisitet (se pkt. 5.3) etter sammenligninger av eksponering av dyr og mennesker for beksaroten. Beksaroten er kontraindisert ved graviditet (se pkt. 4.3).

Hvis dette legemiddelet benyttes utilsiktet under graviditet, eller hvis pasienten blir gravid mens hun tar dette legemidlet, bør hun informeres om den potensielle faren for fosterskader.

Prevensjon hos menn og kvinner

Fertile kvinner må bruke egnet prevensjon under bruk av beksaroten. Negativ, sensitiv graviditetstest (f.eks. humant choriogonadotropin beta, HCG β , i serum) bør konstateres innen én uke før beksarotenbehandlingen innledes. Sikker prevensjon må benyttes fra tidspunktet for negativ graviditetstest, gjennom hele behandlingen og i minst én måned etter avsluttet behandling. Når prevensjon er nødvendig, anbefales det å benytte to pålitelige typer prevensjon samtidig. Beksaroten kan potensielt indusere metabolske enzymer, og dermed teoretisk sett redusere effekten til østroprogestative prevensjonsmidler (se pkt. 4.5). Hvis fertile kvinner skal behandles med beksaroten, anbefales også en pålitelig ikke-hormonell prevensjonsmetode. Mannlige pasienter med seksualpartnere som er gravide, muligens er gravide eller som kan bli gravide, må bruke kondom under samleie under behandlingen med beksaroten og i minst én måned etter siste dose.

Amming

Det er ikke kjent om beksaroten går over i morsmelk hos mennesker. Beksaroten skal ikke brukes under amming.

Fertilitet

Data om effekten av beksaroten på fertiliteten hos mennesker er ikke kjent. I hannhunder er noen effekter dokumentert (se pkt. 5.3). Effekter på fertilitet kan ikke utelukkes.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser om påvirkningen på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Det er imidlertid rapportert om svimmelhet og synsforstyrrelser hos pasienter som får Bexarotene Amdipharm. Pasienter som føler seg svimle eller opplever synsforstyrrelser under behandlingen, må ikke kjøre bil eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sikkerheten av beksaroten har vært undersøkt i kliniske studier med 193 pasienter med CTCL som fikk beksaroten i opptil 118 uker, og med 420 kreftpasienter uten CTCL i andre studier.

Hos 109 pasienter med CTCL som ble behandlet med den anbefalte innledende dosen på 300 mg/m²/dag, var de hyppigst rapporterte bivirkningene hyperlipemi ((primært forhøyet triglyseridnivå) 74 %), hypotyreose (29 %), hyperkolesterolemi (28 %), hodepine (27 %), leukopeni (20 %), pruritus (20 %), asteni (19 %), utslett (16 %), eksfoliativ dermatitt (15 %) og smerte (12 %).

Bivirkningstabell

Følgende legemiddelrelaterte bivirkninger ble rapportert ved kliniske studier hos pasienter med CTCL (n=109) som ble behandlet med den anbefalte innledende dosen på 300 mg/m²/dag. Hyppigheten av bivirkningene klassifiseres som svært vanlige (>1/10), vanlige (>1/100 til < 1/10), mindre vanlige (>1/1000 til <1/100), sjeldne (>1/10 000 til <1/1000) og svært sjeldne <1/10 000).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 2 Bivirkninger rapportert hos pasienter i kliniske studier

Organklasse-system (MedDRA-terminologi)	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	leukopeni	lymfomlignende reaksjoner lymfadenopati hypokrom anemi ^{1,2,3}	bloddyskrasi purpura koagulasjonsforstyrrelser økt koaguleringsstid ^{2,3} anemi ¹ trombocytopeni ³ trombocytemi eosinofili ¹ leukocytose ² lymfocytose
Endokrine sykdommer	hypotyreose	tyreoidlidelser	hypertyreoidisme
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	hyperlipemi hyperkolesterolemi	vektøkning økt ASAT økt ALAT økt laktisk dehydrogenase økt kreatinin hypoproteinemi	podagra bilirubinemi ^{1,3} økt BUN ¹ reduert HDL (lipoprotein med høy tetthet)
Nevrologiske sykdommer		svimmelhet hypestesi søvnløshet	ataksi nevropati vertigo hyperestesi depresjon ^{1,2,3} uro
Øyesykdommer		tørre øyne øyelidelser	grå stær ^{1,2,3} amblyopi ³ synsfeltdefekter lesjoner i kornea synsforstyrrelser ^{1,2,3} blefaritt konjunktivitt ³

Sykdommer i øre og labyrint		døvhets	ørelidelser
Hjertesykdommer			takykardi
Karsykdommer		perifert ødem	blødninger hypertensjon ødem ³ vasodilatasjon ^{1,2,3} åreknuter
Gastrointestinale sykdommer		oppkast diaré ^{1,3} kvalme ³ anoreksi ¹ unormale resultater fra leverfunksjonstester chelitt ² tørr munn ^{2,3} forstoppelse flatulens	pankreatitt ^{1,3} leversvikt gastrointestinale lidelser ¹
Hud- og underhudssykdommer	eksfoliativ dermatitt pruritus utslett	sår alopeci ¹ hudhypertrofi hudnoder akne svette tørr hud ^{2,3} hudlidelser	serøs tørking ¹ herpes simplex pustulært utslett misfarget hud ³ hårlidelser ¹ neglelidelser ^{1,3}
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		skjelettsmerter artralgi myalgi	myasteni ¹
Sykdommer i nyre og urinveier			albuminuri ^{1,3} unormal nyrefunksjon
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	smarter hodepine asteni	allergiske reaksjoner infeksjon frysninger ¹ magesmerter endrede hormonnivåer ¹	neoplasme feber ^{1,2,3} cellulitt parasittinfeksjon lidelser i slimhinnene ³ ryggsmerter ^{1,2,3} unormale resultater fra laboratorieprøver

- 1: bivirkninger notert med økt hyppighet når beksaroten ble administrert med en dose på >300 mg/m²/dag.
2: bivirkninger notert med økt hyppighet når beksaroten ble administrert med en dose på 300 mg/m²/dag hos kreftpasienter uten CTCL.
3: bivirkninger notert med økt hyppighet når beksaroten ble administrert med en dose på >300 mg/m²/dag (sammenlignet med administrasjon av 300 mg/m²/dag) hos kreftpasienter uten CTCL.

Ytterligere bivirkninger observert ved bruk utenfor anbefalt dose og indikasjon (f.eks. ved CTCL med en startdose på >300 mg/m²/dag, eller hos kreftpasienter uten CTCL):

Nylig observerte bivirkninger

Ekkymose, petekkier, unormale hvite blodlegemer, redusert tromboplastin, unormale erytrocytter, dehydrering, økt gonadotroft luteiniserende hormon, vekttnap, økt alkalisk fosfatase, økt kreatininfosfokinase, økt lipase, hyperkalsemi, migrane, perifer nevritt, parastesi, hypertoni, forvirring, angst, følelsesmessig ustabilitet, somnolens, redusert libido, nervøsitet, tap av nattesyn, nystagmus, lakrimasjonslidelser, tinnitus, smaksforvrengning, brystmerter, arytmi, perifer vaskulær lidelse, generalisert ødem, hemoptyse, dyspné, økt hosting, sinusitt, faryngitt, dysfagi, sårdannelse i munnen, oral moniliasis, stomatitt, dyspepsi, tørste, unormal avføring, eruktasjon, vesikobulløst utslett, makulopapulært utslett, benkramper, hematuri, influensasyndrom, bekkensmerter og kroppslukt.

Enkle observasjoner av følgende ble også rapportert: benmargsdepresjon, redusert protrombin, redusert gonadotroft luteiniserende hormon, økt amylase, hyponatremi, hypokalemi, hyperurikemi, hyperkolesterolemi, hypolipemi, hypomagnesemi, unormal gange, stupor, cirkumoral parestesi, tankeforstyrrelser, øyesmerter, hypovolemi, subduralt hematom, kongestiv hjertesvikt, palpitasjoner, epistaxi, vaskulær anomali, vaskulære lidelser, blekhet, pneunomi, respirasjonslidelser, lungelidelser, pleurale lidelser, cholecystitt, leverskade, gulsott, kolestatisk gulsott, melena, oppkast, laryngismus, tenesmus, rhinitt, økt appetitt, gingivitt, herpes zoster, psoriasis, furunkulose, kontakteksem, seborré, lichenoid dermatitt, artritt, leddlidelser, urinretensjon, svekket urinering, polyuri, nokturi, impotens, unormal urinering, brystforstørring, karsinom, fotosensitivitetsreaksjoner, ansiktsødem, illebefinnende, virusinfeksjon, forstørret abdomen.

Det ble registrert en høyere forekomst av de fleste bivirkningene ved høyere doser enn 300 mg/m²/dag. Disse gikk vanligvis tilbake uten sekvele ved dosereduksjon eller legemiddelseponering. Blant totalt 810 pasienter, inkludert pasienter uten malignitet, behandlet med beksaroten, var det imidlertid tre alvorlige bivirkninger med døden til følge (akutt pankreatitt, subduralt hematom og leversvikt). Av disse var leversvikt, som senere ble påvist å ikke være forbundet med beksaroten, den eneste bivirkningen som oppstod hos en CTCL-pasient.

Hypotyreose oppstår vanligvis 4-8 uker etter behandlingsstart. Det kan være asymptomatisk, reagerer på behandling med tyroksin og går tilbake ved legemiddelseponering.

Beksaroten har en annen bivirkningsprofil enn andre orale, ikke-retinoide X-reseptorer (RXR) – selektive retinoide legemidler. På grunn av den primære RXR-bindingsaktiviteten, er det mindre sannsynlig at beksaroten forårsaker mukokutantoksisitet, negle- og hårtoksisitet, artralgi og myalgi, som det rapporteres om hyppig med retinsyrereseptor-bindende (RAR) legemidler.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det er ikke rapportert om kliniske erfaringer med overdosering av beksaroten. Overdoser skal behandles med hensiktsmessig pleie for tegnene og symptomene som pasienter har.

Det er administrert doser opptil 1000 mg/m²/dag med beksaroten ved kliniske studier uten forekomst av akutte toksiske effekter. Enkeltdoser på 1500 mg/kg (9000 mg/m²) og 720 mg/kg (14 400 mg/m²) ble tolerert uten signifikant toksisitet hos henholdsvis rotter og hunder.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: andre antineoplastiske midler, ATC-kode: L01XF03

Virkningsmekanisme

Beksaroten er en syntetisk forbindelse som virker biologisk gjennom selektiv binding og aktivering av de tre RXRene: α , β , og γ . Når disse reseptorene er aktivert, fungerer de som transkripsjonsfaktorer som regulerer prosesser som celledifferensiering og -formering, apoptose og insulinsensibilisering. RXRers evne til å danne heterodimerer med forskjellige reseptorpartnere som er viktige for cellefunksjonen og i fysiologien indikerer at de biologiske aktivitetene til beksaroten er mer allsidige enn aktivitetene til forbindelser som aktiverer RARer. In vitro hemmer beksaroten veksten av tumorcellelinjer av hematopoetisk og skvamøs celleopprikkelse.

In vivo forårsaker beksaroten tumorregresjon hos noen dyremodeller, og forhindrer tumorinduksjon hos andre. Den nøyaktige virkningsmekanismen til beksaroten ved behandling av kutant T-cellelymfom (CTCL) er ukjent.

Klinisk effekt og sikkerhet

Beksarotenkapsler ble vurdert i kliniske studier av 193 pasienter med CTCL. Av disse hadde 93 sykdom i fremskredet tilstand refraktært til tidligere systemisk behandling. Blant de 61 pasientene som ble behandlet med en innledende dose på 300 mg/m²/dag var den generelle responshyppigheten i henhold til en global vurdering utført av lege, 51 % (31/61) med en klinisk komplett responshyppighet på 3 %. Responser ble også påvist ved en totalvurdering av fem kliniske tegn (overflateområde, erytem, plakkforhøyelse, avflassing og hypo-/hyperpigmentering), der også alle ekstrakutane CTCL-manifestasjoner ble vurdert. Den generelle responshyppigheten i henhold til denne totalvurderingen var 31 % (19/61) med en klinisk komplett responshyppighet på 7 % (4/61).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Absorpsjon/doseproporsjoner: Farmakokinetikken var lineær opptil en dose på 650 mg/m². Endelig halveringstid var vanligvis på mellom én og tre timer. Etter gjentatt administrasjon av daglig enkeltdose ved dosenivåer ≥ 230 mg/m², var C_{max} og AUC hos enkelte pasienter under respektive enkeltdoseverdier. Det ble ikke observert tegn på langsiktig akkumulering. Ved anbefalt daglig startdosenivå (300 mg/m²), var de farmakokinetiske parametrene for beksaroten i enkeltdose og gjentatt daglig dose like.

Distribusjon

Proteinbinding/distribusjon: Beksaroten bindes (>99 %) til proteiner i plasma. Opptaket av beksaroten i organer eller vev har ikke vært evaluert.

Biotransformasjon

Metabolisme: Beksarotenmetabolitter i plasma omfatter 6- og 7-hydroksybeksaroten og 6- og 7-oxo-beksaroten. Studier in vitro antyder glukoronidering som en metabolsk bane, og at cytokrom P450 3A4 er det sentrale cytokrome P450-isozymer som er ansvarlig for dannelsen av oksidative metabolitter. På grunnlag av bindingen in vitro og den retinoide reseptoraktiveringsprofilen til metabolittene samt de relative mengdene individuelle metabolitter i plasma, mener man at metabolittene har liten virkning på den farmakologiske profilen til retinoid reseptoraktivering av beksaroten.

Eliminasjon

Utskillelse: Verken beksaroten eller dets metabolitter utskilles i urin i noen signifikant mengde. Anslått renal clearance for beksaroten er under 1 ml/minutt. Nyrene er ingen signifikant utskillingsvei for beksaroten.

Andre spesielle populasjoner

Alder:

Basert på populasjonsfarmakokinetiske analyser med data fra 232 pasienter ≥ 65 år og 343 pasienter < 65 år, har alder ingen statistisk signifikant effekt på farmakokinetikken til beksaroten.

Vekt og kjønn:

Basert på populasjonsfarmakokinetiske analyser med data fra 614 pasienter med en vekt fra 26 kg til 145 kg, er clearance av beksaroten økende med økende kroppsvekt. Kjønn har ingen statistisk signifikant effekt på farmakokinetikken til beksaroten.

Rase:

Basert på populasjonsfarmakokinetiske analyser med data fra 540 kaukasiere og 44 svarte pasienter, er farmakokinetikken til beksaroten lik hos svarte og kaukasiere. Det er ikke tilstrekkelige data til å vurdere potensielle forskjeller i farmakokinetikken til beksaroten hos andre raser.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Beksaroten er ikke gentoksisk. Karsinogenisitetstudier er ikke utført. Fertilitetsstudier er ikke utført, men hos seksuelt umodne hannhunder ble det imidlertid sett en reversibel aspermatogenese (28-dagers studie) og testikkeldegenerering (91-dagers studie). Når beksaroten ble administrert i seks måneder til seksuelt modne hunder, ble det ikke sett noen testikulære virkninger. Virkninger på fertiliteten kan ikke utelukkes. Beksaroten var, som de fleste andre retinoider, teratogent og embryotoksisk ved dyreforsøk ved samme systemiske eksponering som den som kan oppnås klinisk hos mennesker. Irreversible katarakter som omfattet posterioirt område av linsen oppstod hos rotter og hunder behandlet med beksaroten ved samme systemiske eksponering som den som kan oppnås klinisk hos mennesker. Etiologien ved dette funnet er ukjent. En bivirkning av langvarig beksarotenbehandling på kataraktdannelse hos mennesker er ikke utelukket.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Kapselinnhold:

Polyetylenglykol 400
Polysorbat 20
Povidon
Butylhydroksyanisol

Kapselskall:

Gelatin
Sorbitol-spesialglyserinblanding (glyserin, sorbitol, sorbitolanhydrider (1,4-sorbitan), mannitol og vann)
Titandioksid (E171)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.
Hold flasken tett lukket.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Flasker av polyetylen med høy tetthet med barnesikker lukkeanordning, inneholder 100 kapsler.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.
Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Amdipharm Limited
Unit 17
Northwood House
Northwood Crescent
Northwood
Dublin 9
D09 V504
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

MTnr. 24-16298

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 11.11.2024

10. OPPDATERINGSDATO

01.09.2025