

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Bexarotene Amdipharm 75 mg mjuka kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje kapsel innehåller 75 mg bexaroten.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje kapsel innehåller 122,198 mg sorbitol

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Mjuk kapsel

Vit till benvit dispersion i vit till benvit ogenomskinlig, avlång mjuk gelatinkapsel.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Bexarotene Amdipharm är indicerat för behandling av vuxna patienter med hudmanifestationer i framskridet stadium av kutant T-cells lymfom (CTCL), som är resistenta mot minst en systemisk behandling.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med bexaroten ska endast inledas och utföras av läkare med erfarenhet av behandling av patienter med CTCL.

Dosering

Den rekommenderade initialdosen är 300 mg/m²/dag. Initialdosen beräknas enligt kroppsytan på följande sätt:

Tabell 1 Rekommenderad initialdos

Initialdosnivå (300 mg/m ² /dag)		Antal kapslar om 75 mg bexaroten
Kroppsytan (m ²)	Total daglig dos (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

Riktlinjer för dosjustering

Dosen på 300 mg/m²/dag kan justeras till 200 mg/m²/dag och därefter till 100 mg/m²/dag, eller utsättas tillfälligt, om detta är nödvändigt på grund av toxicitet. När toxiciteten är under kontroll kan doserna försiktigt justeras uppåt. Med lämplig klinisk övervakning kan enskilda patienter dra nytta av doser på mer än 300 mg/m²/dag. Doser över 650 mg/m²/dag har inte utvärderats hos patienter med CTCL. Vid kliniska försök administrerades bexaroten i upp till 118 veckor till patienter med CTCL. Behandlingen ska fortsätta så länge patienten har nytta av den.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för bexaroten hos barn (under 18 år) har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Äldre patienter

Av det totala antalet patienter med CTCL som har deltagit vid kliniska försök var 61% 60 år eller äldre, medan 30% var 70 år eller äldre. Inga allmänna skillnader rörande säkerhet observerades mellan patienter över och under 70 år. Större känslighet för bexaroten bland enskilda äldre patienter kan däremot inte uteslutas. Standarddosen ska användas för äldre.

Nedsatt njurfunktion

Inga formella studier har utförts på patienter med njurinsufficiens. Kliniska farmakokinetiska uppgifter indikerar att utsöndring av bexaroten och dess metaboliter i urin är en mindre betydelsefull elimineringsväg för substansen. Renalt clearance uppskattades till mindre än 1 ml/minut hos alla studerade patienter. Med hänsyn till att data är begränsade ska dock patienter med nedsatt njurfunktion övervakas noggrant under behandling med bexaroten.

Administreringssätt

Oral användning.

Bexarotene Amdipharm kapslar ska tas oralt en gång dagligen tillsammans med måltid (se avsnitt 4.5). Kapseln ska inte tuggas.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1

Graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder som inte använder effektiva antikonceptionsmedel

Pankreatit i anamnesen

Okontrollerad hyperkolesterolemi

Okontrollerad hypertriglyceridemi

Hypervitaminos A

Okontrollerad sköldkörtelsjukdom

Nedsatt leverfunktion

Pågående systemisk infektion

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Bexarotene Amdipharm kapslar ska användas med försiktighet till patienter med känd överkänslighet för retinoider. Inga kliniska korsreaktioner har observerats. Patienter som använder bexaroten ska inte donera blod för blodtransfusion.

Butylhydroxianisol som ingår i Bexarotene Amdipharm kan irritera slemhinnorna, varför kapslarna måste sväljas hela utan att tuggas.

Lipider

Vid kliniska studier har man identifierat hyperlipidemi som en biverkning förknippad med användning av bexaroten. Bestämning av blodlipider (triglycerider och kolesterol) på fastande mage ska utföras innan behandlingen med bexaroten inleds och varje vecka tills lipidsvaret på bexaroten har fastställts. Svaret kommer vanligtvis inom två till fyra veckor. Därefter bör lipidnivåerna kontrolleras minst 1 gång i månaden. Triglycerider på fastande mage ska vara normala eller normaliseras med lämplig intervention innan behandlingen med bexaroten inleds. Man bör försöka upprätthålla en triglyceridnivå under 4,52 mmol/l för att minska risken för kliniska följdtilstånd. Om halten triglycerider på fastande mage är hög eller ökar under behandlingen, rekommenderas antilipemisk behandling och, om nödvändigt, reducering av bexarotendosen (från 300 mg/m²/dag till 200 mg/m²/dag och vid behov till 100 mg/m²/dag) eller utsättande av behandlingen. Uppgifter från kliniska studier tyder på att bexarotenkonzentrationen inte påverkas av samtidig administrering av atorvastatin. Samtidig tillförsel av gemfibrozil leder emellertid till väsentliga ökningar av plasmakonzentrationen av bexaroten. Samtidig administrering av gemfibrozil och bexaroten rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.5). Ökning av serumkolesterolhalten ska behandlas enligt nuvarande medicinsk praxis.

Pankreatit

Akut pankreatit i samband med förhöjda serumtriglycerider har rapporterats vid kliniska studier. Patienter med CTCL och riskfaktorer för pankreatit (t.ex. tidigare pankreatitepisoder, okontrollerad hyperlipidemi, hög alkoholkonsumtion, okontrollerad diabetes mellitus, gallsjukdom och intag av läkemedel kända för att öka triglyceridnivån eller för att vara förknippade med pankreatisk toxicitet) ska behandlas med bexaroten, endast om potentiella fördelar uppväger riskerna.

Onormal leverfunktionstest (LFT)

Förhöjda LFT-värden förknippade med användning av bexaroten har rapporterats. Enligt uppgifter från pågående kliniska försök föll de ökade LFT-värdena inom en månad hos 80% av patienterna efter att dosen minskades eller behandlingen utsattes. LFT-värden ska fastställas innan behandlingen inleds, kontrolleras noga varje vecka under den första månaden och därefter varje månad. Man ska överväga tillfälligt eller permanent utsättande av bexarotenbehandlingen om testvärdena blir högre än tre gånger den övre gränsen för normala värden för SGOT/AST, SGPT/ALT eller bilirubin.

Förändringar uppvisade vid test av sköldkörtelfunktion

Tester av sköldkörtelfunktionen har uppvisat förändringar hos patienter behandlade med bexaroten. Den oftast observerade förändringen är en reversibel minskning av sköldkörtelhormon (totalt tyroxin [total T₄]) och tyreoidestimulerande hormon (TSH). Tyreoidiefunktionsvärden ska bestämmas innan behandlingen påbörjas och därefter kontrolleras minst varje månad under behandlingen samt vid symptom som tyder på hypotyreoidism. Patienter som använder bexaroten och som har uppvisat symptomatisk hypotyreoidism har behandlats med sköldkörtelhormon varvid symptomen har försvunnit.

Leukopeni

Leukopeni i samband med behandling med bexaroten har rapporterats vid kliniska studier. De flesta fall återställdes när dosen minskades eller behandlingen utsattes. Leukocyträkning med differentialräkning ska utföras innan behandlingen inleds, varje vecka under den första månaden och därefter varje månad.

Anemi

Anemi i samband med behandling med bexaroten har rapporterats vid kliniska studier. Hemoglobin ska bestämmas innan behandlingen inleds, varje vecka under den första månaden och därefter varje månad. Eventuell minskning av hemoglobin ska behandlas enligt nuvarande medicinsk praxis.

Psykiska störningar

Depression, försämring av befintlig depression, oro/ångest och humörsvängningar har rapporterats hos patienter som behandlats med systemiska retinoider, inklusive bexaroten. Särskild försiktighet bör iakttas för patienter med depression i anamnesen. Patienter bör övervakas beträffande tecken på depression och remitteras till lämplig behandling om nödvändigt. Medvetenhet hos familj eller vänner kan vara till hjälp för att upptäcka en försämring av patientens psykiska hälsa.

Linsgrumling

Efter bexaroten behandlingen uppvisade somliga patienter tidigare upptäckt linsgrumling eller förändringar i redan befintlig linsopacitet som var oberoende av behandlingstidens längd och dosnivå. Om hänsyn tas till den höga frekvensen katarakt hos äldre, kunde inget samband mellan behandling med bexaroten och linsgrumling beläggas. Man kan dock inte utesluta möjligheten att behandling med bexaroten över en längre period påverkar uppkomsten av linsgrumling hos människan. Varje patient som behandlas med bexaroten och som känner av synsvårigheter bör därför genomgå lämplig oftalmologisk undersökning.

Vitamin A-tillskott

På grund av förhållandet mellan bexaroten och A-vitamin ska patienter rådas att begränsa intaget av extra vitamin A till ≤ 15.000 IE/dag för att undvika eventuell toxisk effekt.

Patienter med diabetes mellitus

Försiktighet ska iakttas vid administrering av bexaroten till patienter som använder insulin, medel som förstärker insulinutsöndring (t.ex. sulfonylureas) eller insulin-sensibiliserande medel (t.ex. tiazolidinedioner). Bexaroten kan nämligen potentiellt förstärka dessa medels verkan och därigenom orsaka hypoglykemi. Inga fall av hypoglykemi i samband med behandling med bexaroten som monoterapi har rapporterats.

Ljuskänslighet

Användning av vissa retinoider har kopplats till ljuskänslighet. Man bör råda patienter att minimera exponeringen för solljus och att undvika solarium under bexarotenbehandlingen, eftersom in vitro uppgifter tyder på att bexaroten möjligen kan ha en ljussensibiliserande verkan.

Perorala antikonceptionsmedel

Bexaroten kan möjligen inducera metaboliserande enzym och därigenom teoretiskt minska effekten av östro-progestiva antikonceptionsmedel. Vid behandling av en kvinna i fertil ålder med bexaroten, krävs därför också ett tillförlitligt icke-hormonellt antikonceptionsmedel, eftersom bexaroten tillhör en terapeutisk klass för vilken risken för missbildningar är hög i människa.

Pediatrisk population

Bexarotene Amdipharm rekommenderas inte för användning hos barn (under 18 år).

Hjälpämne

Bexarotene Amdipharm innehåller sorbitol. Patienter med följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: fruktosintolerans.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekter av andra substanser på bexaroten

Inga formella studier har utförts för att utvärdera bexarotens interaktioner med andra läkemedel. På grund av bexarotens oxidativa metabolism genom cytokrom P450 3A4 (CYP3A4), kan samtidig tillförsel av andra CYP3A4-substrat såsom ketokonazol, itrakonazol, proteashämmare, klaritromycin och erytromycin teoretiskt leda till förhöjda bexarotekoncentrationer i plasma. Vidare kan samtidig tillförsel av CYP3A4-inducerare såsom rifampicin, fenytoin, dexametason eller fenobarbital teoretiskt leda till en sänkning av bexarotekoncentrationer i plasma.

Försiktighet bör iakttas vid kombination med CYP3A4-substrat som har snäv terapeutisk marginal dvs. immunsuppressiva medel (cyklosporin, takrolimus, sirolimus) samt cytotoxiska medel, som metaboliseras av CYP3A4, dvs. cyklofosamid, etoposid, finasterid, ifosamid, tamoxifen och vinkaalkaloider.

En populationsanalys av bexarotekoncentrationer i plasma hos patienter med CTCL visade att samtidig tillförsel av gemfibrozil ledde till väsentligt ökade nivåer. Mekanismen för denna interaktion är okänd. Under liknande förhållanden påverkades bexarotekoncentrationerna inte av samtidig tillförsel av atorvastatin eller levotyroxin. Samtidig administrering av gemfibrozil och bexaroten rekommenderas inte.

Effekter av bexaroten på andra substanser

Det finns tecken på att bexaroten kan inducera CYP3A4. Upprepad tillförsel av bexaroten kan därför leda till en autoinduktion av dess egen metabolism och, i synnerhet vid dosnivåer över 300 mg/m²/dag, öka nedbrytningshastigheten och minska koncentrationerna i plasma av andra ämnen som metaboliseras av cytokrom P450 3A4, såsom tamoxifen. Bexaroten kan exempelvis minska effekten av perorala antikonceptionsmedel (se avsnitt 4.4 och 4.6).

Bexaroten kan förstärka effekten av insulin, medel som förstärker insulinutsöndringen (t.ex. sulfonylureas), eller insulinsensibiliserande medel (t.ex. tiazolidinedioner), vilket kan resultera i hypoglykemi (se avsnitt 4.4).

Interaktioner vid laborietester

CA125 assay-värden hos patienter med ovariecancer kan förhöjas vid behandling med bexaroten.

Interaktioner med föda

I alla kliniska studier instruerades patienterna att ta bexaroten-kapslarna tillsammans med eller omedelbart efter en måltid. I en klinisk studie var AUC- och C_{max}-värdena för bexaroten i plasma väsentligt högre efter intag av en fettrik måltid än efter intag av glukoslösning. Uppgifter om säkerhet och effekt från kliniska försök är baserade på tillförsel tillsammans med föda och det rekommenderas därför att kapslarna administreras med föda.

På grund av bexarotens oxidativa metabolism genom cytokrom P450 3A4, kan grapefruktjuice teoretiskt öka bexarotekoncentrationen i plasma.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med bexaroten saknas. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter. Baserad på jämförelsen mellan djur- och patientexponering för bexaroten har ingen säkerhetsmarginal för human teratogenicitet visats (se avsnitt 5.3). Bexaroten är kontraindicerat vid graviditet (se avsnitt 4.3).

Om detta läkemedel oavsiktligt används under graviditet eller om en patient blir gravid under behandling med läkemedlet, ska patienten informeras om de potentiella riskerna för fostret.

Preventivmetoder hos män och kvinnor

Kvinnor i fertil ålder måste använda tillförlitliga antikonceptionsmedel när bexaroten används. Ett negativt, känsligt graviditetstest (t.ex. beta-humant koriont gonadotropin, beta-HCG, i serum) måste erhållas under veckan innan bexarotenbehandlingen inleds. Effektiv kontraception måste tillämpas från tidpunkten för den negativa graviditetstesten tills behandlingen inleds, under behandlingen och i minst en månad efter avslutad behandling. När kontraception måste tillämpas, rekommenderas samtidig användning av två pålitliga metoder. Bexaroten kan möjligen inducera metaboliska enzymer och därigenom teoretiskt minska effekten av östro- progestiva antikonceptionsmedel (se avsnitt 4.5). Om man avser behandla en kvinna i fertil ålder med bexaroten, rekommenderas också ett tillförlitligt icke-hormonellt antikonceptionsmedel.

Manliga patienter med sexuella partners som är gravida, eventuellt gravida eller som kan bli gravida, måste använda kondom vid samlag medan de behandlas med bexaroten och i minst en månad efter den sista dosen.

Amning

Det är inte känt huruvida bexaroten utsöndras i modersmjölk. Bexaroten Amdipharm ska inte administreras till ammande kvinnor.

Fertilitet

Det finns inga data från människa om bexarotens effekt på fertilitet. Vissa effekter har dokumenterats hos hanhundar (se avsnitt 5.3). Effekter på fertiliteten kan inte uteslutas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts. Yrsel och synsvårigheter har emellertid rapporterats hos patienter som tar Bexarotene Amdipharm. Patienter som får yrsel eller synsvårigheter under behandlingen ska inte framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen

Säkerheten hos bexaroten har undersökts i kliniska studier med 193 patienter med CTCL, som behandlades med bexaroten i upp till 118 veckor, och 420 patienter med annan cancer än CTCL i andra studier.

Hos 109 patienter med CTCL behandlade med den rekommenderade initialdosen på 300 mg/m²/dag var de oftast rapporterade biverkningarna för bexaroten, hyperlipidemi ((huvudsakligen förhöjda triglyceridvärden) 74 %), hypotyreoidism (29 %), hyperkolesterolemi (28 %), huvudvärk (27 %), leukopeni (20 %), pruritus (20 %), asteni (19 %), hudutslag (16 %), exfoliativ dermatit (15 %) och smärta (12 %).

Tabell över biverkningar

Följande biverkningar relaterade till bexaroten rapporterades under kliniska studier med patienter med CTCL (N=109) behandlade med den rekommenderade initialdosen på 300 mg/m²/dag. Frekvensen biverkningar klassificeras som mycket vanliga (>1/10), vanliga (>1/100, <1/10), mindre vanliga (>1/1 000, <1/100), sällsynta (>1/10 000, <1/1 000) och mycket sällsynta (<1/10 000).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 2 Biverkningar rapporterade i patienter i kliniska prövningar

Organsystem (MedDRA-terminologi*)	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
Blodet och lymfsystemet	Leukopeni	Lymfomliknande reaktion Lymfadenopati, Hypokrom anemi ^{1,2,3}	Bloddyskrasi Purpura Koagulationsrubbning Ökad koagulationstid ^{2,3} Anemi ¹ Trombocytopeni ³ Trombocytemi Eosinofili ¹ Leukocytos ² Lymfocytos
Endokrina systemet	Hypotyreoidism	Sköldkörtelrubbning	Hypertyreoidism
Metabolism och nutrition	Hyperlipidemi Hyperkolesterolemi	Viktökning Förhöjt ASAT Förhöjt ALAT Ökad mjölksyredehydrogenas Ökat kreatinin Hypoproteinemi	Gikt Bilirubinemi ^{1,3} Ökat ureakväve i blodet ¹ Minskat högdensitetslipoprotein (HDL)
Centrala och perifera nervsystemet		Yrsel Hypestesi Insomnia	Ataxi Neuropati Vertigo Hyperestesi Depression ^{1,2,3} Agitation
Ögon		Ögontorrhet Ögonbesvär	Konstaterad katarakt ^{1,2,3} Amblyopi ³ Synfältsdefekter Sår på kornea Onormal syn ^{1,2,3} Blefarit Konjunktivit ³
Öron och balansorgan		Dövhet	Öronbesvär
Hjärtat			Takykardi
Blodkärl		Perifert ödem	Hemorragi Hypertoni Ödem ³ Vasodilatation ^{1,2,3} Åderbräck

Magtarm- kanalen		Kräkningar Diarré ^{1,3} Illamående ³ Anorexi ¹ Onormala leverfunktionsvärden Keilit ² Muntorrhet ^{2,3} Förstoppning Flatulens	Pankreatit ^{1,3} Leversvikt Gastrointestinal rubbning ¹
Hud och subkutan vävnad	Exfoliativ dermatit Klåda Hudutslag	Sår Alopeci ¹ Hudhypertrofi Hudnodulus Akne Svettning Torr hud ^{2,3} Hudbesvär	Seröst dränage ¹ Herpes simplex Pustulöst hudutslag Missfärgning av huden ³ Hårbesvär ¹ Nagelbesvär ^{1,3}
Muskulo- skeletala systemet och bindväv		Skelettsmärta Artralgi	Myasteni ¹
Njurar och urinvägar			Albuminuri ^{1,3} Onormal njurfunktion
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings- stället	Smärta Huvudvärk Asteni	Allergisk reaktion Infektion Köldrysningar ¹ Magsmärta Ändrad hormonnivå ¹	Neoplasm Fever ^{1,2,3} Cellulit Parasitinfektion Slemhinnerubbning ³ Ryggsmärta ^{1,2,3} Onormalt laboratorietest

- 1: biverkningar som noterats med ökad frekvens när bexaroten administrerats vid en dos på >300 mg/m²/dag
- 2: biverkningar som noterats med ökad frekvens när bexaroten administrerats vid en dos på 300 mg/m²/dag till icke-CTCL-cancerpatienter
- 3: biverkningar som noterats med ökad frekvens när bexaroten administrerats vid en dos på >300 mg/m²/dag (jämfört med administrering till CTCL-patienter vid 300 mg/m²/dag) i icke-CTCL-cancerpatienter

Ytterligare biverkningar som observerats vid användning utanför rekommenderad dos och indikation (dvs hos patienter med CTCL vid en initialdos > 300 mg/m²/dag eller icke-CTCL cancerindikationer):

Nyttillkomna biverkningar som observerats

Ekkymos, petekier, onormala vita blodkroppar, minskat tromboplastin, onormala erythrocyter, uttorkning, ökad nivå av gonadotropt luteiniseringshormon (GLH), viktninskning, ökat alkaliskt fosfat, ökat kreatininfosfokinas, ökat lipas, hyperkalcemi, migrän, perifer neurit, parestesi, hypertoni, konfusion, oro/ångest, emotionell labilitet, somnolens, minskat libido, nervositet, nattblindhet, nystagmus, tårflödesrubbning, tinnitus, smakförändring, bröstsmärta, arytm, perifer cirkulationsrubbning, allmänt ödem, hemopty, dyspné, ökad hosta, sinusit, faryngit, dysfagi, munsår, muntorsk, stomatit, dyspepsi, törst, onormal avföring, eruktation, vesikulobullöst utslag, makulopapulöst utslag, benkramper, hematuri, influensasyndrom, bäckensmärta och kroppsodör.

Enstaka observationer av följande har också rapporterats: benmärgsdepression, minskat protrombin, minskat gonadotropt luteiniseringshormon (GLH), ökat amylas, hyponatremi, hypokalemi, hyperurikemi, hypokolesterolemi, hypolipemi, hypomagnesemi, gångrubbning, stupor, cirkumoral parestesi, onormala tankar, ögonsmärta, hypovolemi, subduralt hematoma, hjärtsvikt, palpitation, epistaxis, vaskulär anomali, vaskulär rubbning, blekhet, pneumoni, luftvägsbesvär, lungbesvär, lungsäcksbesvär, kolecystit, leverskada, gulsot, kolestatisk gulsot, melena, kräkningar, laryngism, tenesmus, rinit, aptitökning, gingivit, herpes zoster, psoriasis, furunkulos, kontaktdermatit, seborré, likenoid dermatit, artrit, ledbesvär, urinretention, nedsatt miktionsförmåga, polyuri, nokturi, impotens, onormal miktions, bröstförstoring, karcinom, fotosensitivitetsreaktion, ansiktsödem, sjukdomskänsla, virusinfektion, bukförstoring.

De flesta biverkningar observerades med högre frekvens vid doser över 300 mg/m²/dag. I allmänhet försvann dessa biverkningar utan följd tillstånd när dosen minskades eller läkemedlet utsattes. Bland totalt 810 patienter, inklusive patienter utan malignitet, som behandlades med bexaroten inträffade dock tre allvarliga biverkningar med dödlig utgång (akut pankreatit, subduralt hematoma och leversvikt). Av dessa var leversvikt den enda biverkningen som drabbade en CTCL-patient. Man kunde senare fastställa att denna biverkning inte var relaterad till behandlingen med bexaroten.

Hypotyroidism uppträder i allmänhet 4–8 veckor efter behandlingens inledande. Reaktionen kan vara asymtomatisk och svarar på behandling med tyroxin samt försvinner när behandlingen utsätts.

Bexaroten har inte samma biverkningar som andra orala, icke-retinoida X-receptor- (RXR) selektiva retinoider. På grund av dess huvudsakligen RXR-bindande aktivitet orsakar bexaroten mindre mukokutan, nagel- och hårt toxicitet, artralgi och myalgi, vilka ofta rapporteras i samband med retinoidsyreceptorbindande medel (RAR).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkännts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Inga kliniska fall av överdosering med bexaroten har rapporterats. Vid eventuell överdosering skall man ge stödbehandling för de tecken och symptom som patienten uppvisar.

Bexarotendoser på upp till 1000 mg/m²/dag har administrerats vid kliniska studier utan akut toxisk effekt. Enstaka doser på 1500 mg/kg (9000 mg/m²) och 720 mg/kg (14.400 mg/m²) tolererades av råttor respektive hund utan signifikant toxicitet.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: övriga antineoplastiska medel

ATC-kod: L01XF03

Verkningsmekanism

Bexaroten är en syntetisk sammansättning som utövar sin biologiska verkan genom selektiv bindning och aktivering av de tre RXR: α , β , och γ . När dessa receptorer har aktiverats, fungerar de som transkriptionsfaktorer vilka reglerar processer som till exempel celldifferentiering och -proliferation, apoptos och insulinsensibilisering. Förmågan hos RXR att bilda heterodimer med olika receptorpartner, som är viktiga för cellfunktioner och fysiologi, tyder på att bexarotens biologiska aktiviteter är mer varierande än aktiviteterna hos sammansättningar som aktiverar RAR.

In vitro hämmar bexaroten tillväxten av tumörcellinjer med hematopoetiskt och skvamöst cellursprung. *In vivo* orsakar bexaroten tumörregression i vissa djurmodeller och förebygger tumörinduktion i andra. Exakt hur bexaroten verkar vid behandling av kutant T-cellslymfom (CTCL) är emellertid okänt.

Klinisk effekt och säkerhet

Bexarotencapslar utvärderades i kliniska försök med 193 patienter med CTCL av vilka 93 hade refraktär sjukdom på avancerat stadium till tidigare systemisk behandling. Av de 61 patienterna som behandlades med en initialdos på 300 mg/m²/dag, var remissionsfrekvensen 51 % (31/61), med 3 % kompletta remissioner, enligt global bedömning av läkaren. Behandlingssvaret värderades också genom en kombinerad bedömning av fem kliniska tecken (kroppsyta, erytem, placktyjocklek, fjällning och hypo/hyperpigmentation), som också omfattade alla extrakutana CTCL-manifestationer. Remissionsfrekvensen enligt denna kombinerade bedömning var 31 % (19/61), med 7 % (4/61) kompletta remissioner.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Absorption/dosproportionalitet: Farmakokinetiken var linjär upp till en dos på 650 mg/m². Terminal halveringstid för elimination var i allmänhet mellan en och tre timmar. Efter upprepad administrering av en daglig dos på ≥ 230 mg/m², var C_{max} och AUC hos vissa patienter mindre än respektive engångsdosvärde. Inga tecken på långvarig ackumulering observerades. Vid den rekommenderade initiala dagsdosen (300 mg/m²), var farmakokinetiken för bexaroten likartad efter engångsdos och upprepad dosering.

Distribution

Proteinbindning/-distribution: Bexaroten är starkt bundet (>99 %) till plasmaproteiner. Upptaget av bexaroten i organ och vävnader har inte studerats.

Metabolism

Metabolism: Bexarotenmetaboliter i plasma omfattar 6- och 7-hydroxy-bexaroten och 6- och 7-oxo-bexaroten. Studier in vitro tyder på att glukuronidering är en metabolismväg och att cytokrom P450 3A4 är det viktigaste isoenzymet för bildning av oxidativa metaboliter.

Metaboliternas receptorbindning och aktivering av retinoidreceptorer in vitro samt de relativa mängderna av enskilda metaboliter i plasma tyder på att metaboliterna knappt påverkar bexarotens farmakologiska profil avseende aktivering av retinoida receptorer.

Eliminering

Utsöndring: Varken bexaroten eller dess metaboliter elimineras i mätbar mängd i urin. Beräknat renalt clearance av bexaroten är mindre än 1 ml/minut. Utsöndring via njurarna är inte någon betydelsefull eliminationsväg för bexaroten.

Andra särskilda populationer

Ålder:

Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys av data för 232 patienter i åldern ≥ 65 år och 343 patienter i åldern <65 år, har åldern ingen statistiskt signifikant effekt på bexarotens farmakokinetik.

Kroppsvikt och kön:

Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys av data för 614 patienter med en vikt mellan 26 och 145 kg, ökade apparent clearance för bexaroten med ökande kroppsvikt. Kön har ingen statistiskt signifikant effekt på bexarotens farmakokinetik.

Etnicitet:

Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys av data för 540 kaukasiska och 44 svarta patienter, är bexarotens farmakokinetik likartad hos svarta och kaukasier. Det finns inte tillräckliga data för att bedöma eventuella skillnader i bexarotens farmakokinetik för andra etiska grupper.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Bexaroten är inte genotoxiskt. Inga studier av karcinogenicitet har utförts. Fertilitetsstudier har inte genomförts. Hos könsmogna hanhundar har man dock observerat reversibel aspermatogenes (28 dagars studie) och testikulär degeneration (91 dagars studie). När bexaroten administrerades till könsmogna hundar i sex månader uppvisades inga testikulära effekter. Effekter på fertiliteten kan inte uteslutas. I likhet med de flesta retinoider var bexaroten teratogent och embryotoxiskt i djurtester vid en systemisk exponering som kan uppnås kliniskt hos människan. Irreversibel katarakt på linsens bakre område inträffade hos råttor och hund behandlade med bexaroten vid en systemisk exponering

som kan uppnås kliniskt hos människan. Etiologin för denna upptäckt är okänd. Man har inte uteslutit att långvarig behandling med bexaroten kan påverka uppkomsten av katarakter hos människan.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselns innehåll:

Polyetylenglykol 400

Polysorbat 20

Povidon

Butylhydroxianisol

Kapselns skal:

gelatin

sorbitol- och glycerinblandning (glycerin, sorbitol, sorbitolanhydrider (1,4-sorbitan), mannitol och vatten)

titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Tillslut burken väl.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Burk av HDPE (polyeten med hög täthet) med barnskyddande lock. Innehåller 100 kapslar.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Amdipharm Limited

Unit 17

Northwood House

Northwood Crescent

Northwood

Dublin 9

D09 V504

Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

66505

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2024-11-12

Datum för förnyat godkännande: 2026-10-13

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-05-04

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Läkemedelsverkets webbplats
www.lakemedelsverket.se