

19. november 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Bexarotene "Amdipharm", bløde kapsler**

**0. D.SP.NR.**

34051

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Bexarotene "Amdipharm"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver kapsel indeholder 75 mg bexaroten.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver kapsel indeholder 122,198 mg sorbitol.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Bløde kapsler

Hvid til off-white farvet dispersion indkapslet i hvid til off-white farvet uigennemsigtig, aflang, blød gelatinekapsel.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Bexarotene "Amdipharm" er indiceret til behandling af hudmanifestationer hos voksne patienter med kutan T-celle lymfom (CTCL) på et fremskredet stadium, der er refraktært over for mindst én systemisk behandling.

**4.2 Dosering og administration**

Bexaroten-terapi bør kun indledes og fortsættes af læger med erfaring indenfor behandling af CTCL-patienter.

Dosering

Den anbefalede, indledende dosis er 300 mg/m2/dag. Beregning af indledende doser, afhængigt af kropsoverflade, er som følger:

**Tabel 1 Anbefalet indledende dosering**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Indledende doseringsniveau (300 mg/ m2/dag) | | Antal 75 mg Bexarotene "Amdipharm" kapsler |
| Kropsoverflade (m2) | Total, daglig dosis (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 |

*Retningslinier ved ændring af dosering*

Den daglige dosis på 300 mg/m2/dag kan justeres til 200 mg/m2/dag, senere til 100 mg/m2/dag. Doseringen kan også midlertidigt indstilles, såfremt toksicitet nødvendiggør dette. Når der er opnået kontrol over toksiciteten, kan doseringen forsigtigt genjusteres opad. Under behørigt, klinisk opsyn kan enkelte patienter drage nytte af doser på over 300 mg/m2/dag. Der er ikke foretaget evaluering af doser på mere end 650 mg/m2/dag for CTCL-patienters vedkommende. I kliniske forsøg doseredes bexaroten til CTCL-patienter i op til 118 uger. Behandlingen bør fortsættes, så længe patienten drager nytte af den.

*Pædiatrisk population*

Bexarotens kliniske sikkerhed og virkning hos børn (under 18 år) er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

*Ældre patienter*

Ud af det samlede antal CTCL-patienter i kliniske undersøgelser var 61% 60 år eller ældre, mens 30% var 70 år eller ældre. Der observeredes ingen overordnet forskel med hensyn til sikkerhed mellem patienter på 70 år eller mere og yngre patienter. Det kan dog ikke udelukkes, at visse ældre patienter kan udvise større følsomhed over for bexaroten. Standarddoseringen bør anvendes hos ældre patienter.

*Patienter med nedsat nyrefunktion*

Der foreligger ingen formelle studier af patienter med nedsat nyrefunktion. Kliniske, farmakokinetiske data antyder, at renal udskillelse af bexaroten og dets metabolitter er en mindre væsentlig ekskretorisk vej for bexaroten. Hos alle evaluerede patienter var den anslåede renale clearance mindre end 1 ml/minut. I lyset af de begrænsede oplysninger bør patienter med nedsat nyrefunktion overvåges omhyggeligt under terapiforløb med bexaroten.

Administration

Oral anvendelse.

Bexarotene "Amdipharm"-kapsler skal tages som en enkelt oral, daglig dosis i forbindelse med et måltid. Kapslen må ikke tygges.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Graviditet og amning

Fødedygtige kvinder uden effektiv prævention

Tidligere tilfælde af pankreatitis

Ukontrolleret hyperkolesterolæmi

Ukontrolleret hypertriglyceridæmi

Hypervitaminosis A

Ukontrolleret thyroidealidelse

Nedsat leverfunktion

Vedvarende, systemisk infektion

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Generelt

Bexarotene "Amdipharm"-kapsler bør anvendes med forsigtighed hos patienter med kendt overfølsomhed overfor retinoider. Der er ikke noteret kliniske tilfælde af krydsreaktivitet. Patienter, som indtager bexaroten, bør ikke donere blod til transfusion. Butyleret hydroxyanisol, som er en af ingredienserne i Bexarotene "Amdipharm", kan forårsage irritation af slimhinderne, hvorfor kapslerne skal sluges hele og ikke tygges.

Lipider

Kliniske undersøgelser har fastslået, at hyperlipidæmi er en virkning forbundet med bexaroten. Fasteniveauet af blodlipider (triglycerider og kolesterol) bør fastslås, før bexaroten-terapi indledes og med ugentlige intervaller, indtil blodlipidernes reaktion over for bexaroten er fastslået. Det sker almindeligvis inden for to til fire uger, hvorefter der bør tages prøver mindst én gang månedligt. Fastende triglycerider bør være normale eller normaliseret gennem forholdsmæssig intervention forud for bexaroten-terapi. Der bør gøres alle bestræbelser for at opretholde triglyceridniveauer på under 4,52 mmol/l med henblik på at mindske risikoen for kliniske sequelae. Skulle der optræde forhøjede, fastende triglycerider under behandlingen, anbefales påbegyndelsen af antilipæmisk terapi. Hvis påkrævet kan doseringen nedsættes (fra bexaroten 300 mg/m2/dag til 200 mg/m2 /dag, og til 100 mg/m2/dag, i fald det er nødvendigt), eller terapien kan afbrydes. Oplysninger fra kliniske undersøgelser antyder, at bexarotenkoncentrationen ikke påvirkedes ved samtidig indtagelse af atorvastatin. Samtidig indtagelse af gemfibrozil medførte dog en væsentlig forøgelse i plasmakoncentrationen af bexaroten. Følgeligt frarådes samtidig indtagelse af gemfibrozil i forbindelse med bexaroten (se pkt. 4.5). Forhøjelse af serumkolesterol bør reguleres i henhold til gældende, lægelig praksis.

Pankreatitis

Kliniske undersøgelser har meldt om akut pankreatitis i forbindelse med forhøjede serumtriglycerider. CTCL-patienter med risikofaktorer for pankreatitis (f.eks. tidligere tilfælde af pankreatitis, ukontrolleret hyperlipidæmi, stort alkoholforbrug, ukontrolleret diabetes mellitus, sygdomme i galdevejene, eller lægemidler, hvorom det vides, at de forhøjer triglyceridniveauet eller er forbundet med pankreas-toksicitet) bør ikke behandles med bexaroten, medmindre de potentielle fordele opvejer de foreliggende risici.

Abnormaliteter ved leverfunktionstestning (LFT)

Der foreligger meldinger om LFT-forhøjelse i forbindelse med anvendelsen af bexaroten. På baggrund af oplysninger fra igangværende, kliniske forsøg bør LFT-forhøjelsen for 80% af patienters vedkommende være afklaret inden for en måned efter mindskning af dosen eller afbrydelse af terapien. Der bør tages udgangsværdier for LFT, og LFT bør omhyggeligt overvåges ugentligt i den første måned og derefter månedligt. Skulle prøveresultaterne for SGOT/AST, SGPT/ALT eller bilirubin være mere end tre gange den normale, øvre grænse, bør suspendering eller indstilling af doseringen af bexaroten overvejes.

Ændringer ved thyroideafunktionstestning

Der er observeret ændringer i thyroideafunktionsprøver hos patienter, som indtager bexaroten, oftest i form af en reversibel niveaureduktion af thyroideahormon (total thyroxin [total T4]) og thyroideastimulerende hormon (TSH). Der bør tages udgangsværdier for thyroideafunktionsprøver. Niveauet bør overvåges mindst månedligt under behandlingen og som angivet ved optræden af symptomer på hypothyroidisme. Patienter med symptomatisk hypothyroidisme, som undergik et terapiforløb med bexaroten, er blevet behandlet med thyroideahormontilskud, hvilket afhjalp symptomerne.

Leukopeni

Kliniske undersøgelser har meldt om leukopeni i forbindelse med bexaroten-terapi. Flertallet af tilfældene blev afhjulpet efter nedsættelse af dosen eller afbrydelse af behandlingen. Der bør indhentes en bestemmelse af udgangsværdien for antallet af hvide blodceller med differentialtælling, ugentligt i den første måned og derefter månedligt.

Anæmi

Kliniske undersøgelser har meldt om anæmi i forbindelse med bexaroten-terapi. Hæmoglobinniveauets udgangsværdi bør fastslås og måles ugentligt i den første måned og derefter månedligt. Reduktion af hæmoglobinniveauet bør korrigeres i henhold til gældende, lægelig praksis.

Psykiske forstyrrelser

Der er rapporteret depression, forværret depression, angst og humørsvingninger hos patienter, der blev behandlet med systemiske retinoider, herunder bexaroten. Der bør udvises særlig forsigtighed hos patienter med tidligere tilfælde af depression. Patienter bør overvåges for tegn på depression og om nødvendigt henvises til relevant behandling. Familiens eller venners opmærksomhed kan være nyttig til registrering af en forværring af den mentale sundhed.

Linseopacitet

Efter behandling med bexaroten udviste nogle patienter en tidligere ubemærket linseopacitet eller en forandring i allerede tilstedeværende linseopacitet, uafhængigt af behandlingens varighed eller doseringsniveau. Under hensyntagen til den høje forekomst af katarakt hos den ældre patientgruppe i de kliniske undersøgelser, kunne der ikke konstateres nogen åbenbar sammenhæng mellem forekomsten af linseopacitetsdannelse og indtagelsen af bexaroten. En negativ virkning i form af linseopacitetsdannelse ved langtids bexaroten-behandling er dog ikke udelukket for menneskers vedkommende. Enhver bexaroten-behandlet patient, som får synsproblemer, bør få foretaget en behørig oftalmologisk undersøgelse.

A-vitamin-tilskud

Grundet bexarotens forhold til A-vitamin bør patienter rådes til at begrænse A-vitamintilskud til ≤15.000 IE/dag, for at undgå mulige, additive, toksiske virkninger.

Patienter med diabetes mellitus

Der bør udvises forsigtighed, når bexaroten anvendes hos patienter, som indtager insulin, insulinsekretionsfremmende stoffer (f.eks. sulfonylurinstoffer) eller insulinfølsomhedsfremmende midler (f.eks. thiazolidinedioner). På baggrund af lægemidlets kendte virkningsmekanisme kan bexaroten muligvis fremme disse stoffers virkning, hvilket kan medføre hypoglykæmi. Der foreligger ingen indberetninger om hypoglykæmi ved anvendelse af bexaroten som enkeltstående terapi.

Lysfølsomhed

Anvendelsen af visse retinoider er sat i forbindelse med lysfølsomhed. Patienter bør rådes til at mindske udsættelsen for sollys og til at undgå solarier og højfjeldssole under terapiforløb med bexaroten, idet *in vitro*-data antyder, at bexaroten muligvis har en lysfølsomhedsfremmende virkning.

Orale præventionsmidler

Bexaroten kan muligvis inducere metaboliseringsenzymer og derved teoretisk mindske østro- progestative præventionsmidlers virkning. Hvis behandling med bexaroten er beregnet til en kvinde i den fødedygtige alder, er en pålidelig, ikke-hormonal form for prævention således også påkrævet, da bexaroten tilhører en terapeutisk gruppe, hvor risikoen for misdannelser hos mennesker er stor.

Pædiatrisk population

Bexarotene "Amdipharm" anbefales ikke til børn (under 18 år).

Hjælpestoff

Bexarotene "Amdipharm" indeholder en lille mængde sorbitol og bør ikke anvendes til patienter med arvelig fructoseintolerans.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Andre stoffers virkninger på bexaroten

Der er ikke foretaget formelle undersøgelser med henblik på at evaluere bexarotens lægemiddelinteraktion. På baggrund af bexarotens oxidative metabolisme gennem cytokrom P450 3A4 (CYP3A4), kan samtidig indgivelse af andre CYP3A4-substrater så som ketoconazol, itraconazol, proteasehæmmere, clarithromycin og erythromycin teoretisk føre til en forhøjet plasmakoncentration af bexaroten. Ydermere kan samtidig indgivelse af lægemidler, der inducerer CYP3A4 så som rifampicin, phenytoin, dexamethason eller phenobarbital teoretisk forårsage en reduktion af plasmakoncentrationen af bexaroten.

Der tilrådes forsigtighed i tilfælde af kombination med CYP3A4-substrater, der har en snæver terapeutisk margen, dvs. immunosuppressive midler (cyclosporin, tacrolimus, sirolimus) samt CYP3A4-metaboliserede cytotoksika, dvs. cyclophosphamid, etoposid, finasterid, ifosfamid, tamoxifen og vincaalkaloider.

En analyse af bexarotens plasmakoncentration hos CTCL-patienter antydede, at samtidig indtagelse af gemfibrozil medførte en væsentlig forhøjelse af bexarotens plasmakoncentration. Denne interaktionsmekanisme er ukendt. Under tilsvarende omstændigheder påvirkedes bexarotenkoncentrationen ikke af samtidig indtagelse af atorvastatin eller levothyroxin. Samtidig indtagelse af gemfibrozil med bexaroten frarådes.

Bexarotens virkninger på andre stoffer

Det tyder på, at bexaroten kan inducere CYP3A4. Gentagen indtagelse af bexaroten kan derfor medføre en selvinduktion af dets eget metabolisme, og kan specielt på dosisniveauer på mere end 300 mg/m2/dag øge metaboliseringshastigheden og reducere plasmakoncentrationerne af andre stoffer, der metaboliseres ved hjælp af cytokrom P450 3A4, så som tamoxifen. For eksempel kan bexaroten reducere effektiviteten af orale præventionsmidler (se pkt. 4.4 og pkt. 4.6).

Bexaroten kan potentielt forstærke virkningen af insulin, insulinsekretionsfremmende stoffer (f.eks. sulfonylurinstoffer) eller insulinfølsomhedsfremmende midler (f.eks. thiazolidinedioner), hvilket forårsager hypoglykæmi (se pkt. 4.4).

Interaktioner ved laboratorieprøver

CA125 assay-værdier hos patienter med ovariecancer kan accentueres gennem bexaroten-terapi.

Fødevareinteraktioner

I alle kliniske undersøgelser pålagdes patienterne at indtage Bexaroten Amdipharm-kapsler med, eller umiddelbart efter, et måltid. I en klinisk undersøgelse var bexarotens plasmakoncentrations- AUC- og -Cmax-værdier væsentligt højere efter indtagelsen af et fedtholdigt måltid i sammenligning med indtagelsen af en glukoseopløsning. Da de sikkerheds- og virkningsmæssige oplysninger fra kliniske forsøg er baseret på samtidig indtagelse med fødevarer, anbefales det, at Bexaroten Amdipharm-kapsler indtages med fødevarer.

På baggrund af bexarotens oxidative metabolisme gennem cytokrom P450 3A4, kan grapefrugtsaft teoretisk føre til en forhøjelse af bexarotens plasmakoncentration.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der foreligger ikke tilstrækkelige data om brugen af bexaroten hos gravide kvinder. Dyrestudier har vist reproduktionstoksicitet. På baggrund af sammenligning af bexarotens indvirkning på dyr og patienter er der ikke påvist nogen sikkerhedsmargin for menneskelig teratogenicitet (se pkt. 5.3). Bexaroten er kontraindiceret ved graviditet (se pkt. 4.3).

Hvis lægemidlet uforvarende anvendes under graviditet, eller hvis patienten bliver gravid, mens lægemidlet indtages, bør vedkommende oplyses om den mulige fare for fosteret.

Kontraception til mænd og kvinder

Fertile kvinder skal anvende passende, præventive forholdsregler, mens bexaroten anvendes. En negativ, følsom, graviditetsprøve (f.eks. serum-beta-humant choriongonadotropin, beta-HCG) bør foretages inden for en uge inden påbegyndelsen af bexaroten-terapi. Virksom prævention bør anvendes fra den negative graviditetsprøve gennem indledningen af terapiforløbet, under forløbet og mindst en måned efter terapiens afbrydelse. Når prævention er påkrævet, anbefales det at anvende to pålidelige præventionsmidler samtidigt. Bexaroten kan muligvis inducere metaboliseringsenzymer og derved teoretisk mindske østro-progestative præventionsmidlers virkning (se pkt. 4.5). Hvis behandling med bexaroten er beregnet til en fødedygtig kvinde, tilrådes en pålidelig, ikke-hormonal præventionsmetode derfor også. Mandlige patienter, hvis sexpartnere er gravide, muligvis er gravide, eller muligvis kan blive gravide, bør anvende præservativer under samleje, så længe der indtages bexaroten og mindst en måned efter sidste dosis.

Amning

Det er ukendt, om bexaroten udskilles i human mælk. Bexaroten bør ikke anvendes af ammende mødre.

Fertilitet

Der foreligger ingen data for bexarotens virkning på human fertilitet. Hos hanhunde er der dokumenteret nogen effekt (se pkt. 5.3). Fertilitetspåvirkning kan ikke udelukkes.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Der er ikke foretaget undersøgelser af indflydelsen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Svimmelhed og synsbesvær er imidlertid rapporteret hos patienter, der tager Bexarotene "Amdipharm". Patienter, som oplever svimmelhed eller synsbesvær under behandlingsforløbet, må ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Resume af sikkerhedsprofilen

Bexarotens sikkerhed er undersøgt ved kliniske undersøgelser af 193 CTCL-patienter, som indtog bexaroten i op til 118 uger, og af 420 ikke-CTCL-cancerpatienter i andre undersøgelser.

Ved behandling med den anbefalede indledende dosering på 300 mg/m²/dag var de hyppigst rapporterede bivirkninger for 109 CTCL-patienters vedkommende: hyperlipidæmi ((hovedsageligt forhøjede triglycerider) 74%), hypothyroidisme (29%), hyperkolesterolæmi (28%), hovedpine (27%), leukopeni (20%), pruritus (20%), asteni (19%), udslæt (16%), eksfoliativ dermatitis (15%) og smerter (12%).

Liste over bivirkninger i tabelform

De følgende lægemiddelrelaterede bivirkninger rapporteredes under kliniske undersøgelser af CTCL-patienter (N=109), som behandledes med den anbefalede indledende dosis på

300 mg/m²/dag. Bivirkningernes forekomst er klassificeret som meget almindelig (>1/10), almindelig (>1/100, <1/10), ikke almindelig (>1/1.000, <1/100), sjælden (>1/10.000, <1/1.000) og meget sjælden (<1/10.000).

Inden for hver enkelt frekvensgruppe skal bivirkningerne opstilles efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger skal anføres først.

**Tabel 2 Bivirkninger rapporteret hos patienter i kliniske forsøg**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **System-**  **organklasse**  MedDRA-  terminologi\*) | **Meget almindelig** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** |
| **Blod og lymfesystem** | Leukopeni | Lymfom-lignende reaktion Lymfadenopati  Hypokrom anæmi1,2,3 | Bloddyskrasi Purpura  Koagulationsforstyrrelse Øget koagulationstid2,3 Anæmi1 Trombocytopeni3 Trombocytæmi Eosinofili1  Leukocytose2 Lymfocytose |
| **Det**  **endokrine system** | Hypotyroidisme | Thyroideasygdom | Hypertyroidisme |
| **Metabolisme**  **og ernæring** | Hyperlipidæmi Hyperkolesterolæmi | Vægtøgning Forhøjet ASAT Forhøjet ALAT Forhøjet laktatdehydrogenase  Forhøjet kreatinin Hypoproteinæmi | Arthritis urica Bilirubinæmi1,3 Forhøjet blod urea nitrogen1 Reduceret HDL- kolesterol |
| **Nervesystemet** |  | Svimmelhed Hypæstesi Søvnløshed | Ataksi Neuropati Vertigo Hyperæstesi Depression1,2,3  Agitation |
| **Øjne** |  | Tørre øjne Øjenlidelse | Specificeret katarakt1,2,3 Amblyopi3  Defekt synsfelt Cornealæsion Abnormt syn1,2,3  Blefaritis Konjunktivitis3 |
| **Øre og**  **labyrint** |  | Døvhed | Ørelidelse |
| **Hjerte** |  |  | Takykardi |
| **Vaskulære sygdomme** |  | Perifert ødem | Blødning Hypertension Ødem3 Vasodilatation1,2,3 Åreknuder |
| **Mave-tarm- kanalen** |  | Opkastning Diarré1,3 Kvalme3 Anoreksi1  Abnorme lever-funktionsprøver  Cheilitis2  Mundtørhed2,3  Obstipation  Flatulens | Pankreatitis1,3 Leversvigt Gastrointestinale gener1 |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Hud og subkutane væv** | Eksfoliativ dermatitis  Pruritus  Udslæt | Hudsår Alopeci1 Hudhypertrofi  Hudknude Akne Perspiration Tør hud2,3  Hudlidelse | Serøs drænage1 Herpes simplex Pustuløst udslæt Hudmisfarvning3 Hårlidelse1 Neglelidelse1,3 |
| **Knogler, led,**  **muskler og bindevæv** |  | Knoglesmerter  Artralgi Myalgi | Myastaeni1 |
| **Nyrer og**  **urinveje** |  |  | Albuminuri1,3  Abnorm nyrefunktion |
| **Almene symptomer og reaktioner på administratio nsstedet** | Smerte Hovedpine  Asteni | Allergisk reaktion Infektion Kulderystelser1 Abdominal-smerter  Ændret hormonalt niveau1 | Neoplasma Feber1,2,3 Cellulitis  Parasitær infektion Slimhindelidelser3 rygsmerter1,2,3 Unormale  laboratorieprøver |

1: Bivirkninger konstateret med øget hyppighed, når bexaroten blev indgivet i en dosis på >300 mg/m2/dag

2: Bivirkninger konstateret med øget hyppighed, når bexaroten blev indgivet i en dosis på 300 mg/m2/dag til non-CTCL-cancerpatienter

3: Bivirkninger konstateret med øget hyppighed, når bexaroten blev indgivet i en dosis på >300 mg/m2/dag til non-CTCL-cancerpatienter (sammenlignet med indgivelse til CTCL- patienter i en dosis på 300 mg/m2/dag)

**Yderligere observationer af bivirkninger ved brug ud over den anbefalede dosis og indikation (d.v.s. anvendt til CTCL-patienter med en initialdosis på > 300 mg/m2/dag eller ikke-CTCL-cancerindikationer):**

Nyligt observerede bivirkninger

Ekkymose, petekkier, abnorme hvide blodlegemer, reduceret tromboplastin, abnorme erytrocytter, dehydrering, forøget gonadotropt luteiniserende hormon, vægttab, forøget alkalisk fosfatase, forøget kreatininfosfokinase, forøget lipase, hyperkalcæmi, migræne, perifer neuritis, paræstesi, hypertoni, konfusion, angst, emotionel labilitet, somnolens, nedsat libido, nervøsitet, natteblindhed, nystagmus, lakrimeringsforstyrrelser, tinnitus, smagsforvrængning, thoraxsmerter, arytmi, perifer vaskulær lidelse, universelt ødem, hæmoptyse, dyspnø, øget hosten, sinuitis, pharyngitis, dysfagi, sårdannelse i munden, oral moniliasis, stomatitis, dyspepsi, tørst, abnorm afføring, opstød, vesikobulløst udslæt, makulopapulært udslæt, kramper i benene, hæmaturi, influenzasyndrom, bækkensmerter og kropslugt.

Der blev også rapporteret om enkeltstående observationer af følgende:

Knoglemarvsdepression, nedsat protrombin, nedsat gonadotropt luteiniserende hormon, forøget amylase, hyponatriæmi, hypokaliæmi, hyperurikæmi, hypokolesterolæmi, hypolipæmi, hypomagnesæmi, unormal gang, stupor, circumoral paræstesi, abnorm tankegang, øjensmerter, hypovolæmi, subduralt hæmatom, kronisk hjerteinsufficiens, palpitation, epistaxis, vaskulær anomali, vaskulær lidelse, bleghed, pneumoni, respiratorisk lidelse, lungelidelse, pleural lidelse, cholecystitis, leverskade, gulsot, kolestatisk gulsot, melæna, opkastning, laryngisme, tenesmus, rhinitis, øget appetit, gingivitis, herpes zoster, psoriasis, furunculose, kontaktdermatitis, seborrhoea, likenoid dermatitis, artritis, ledlidelse, urinretention, problemer med vandladning, polyuri, nykturia, impotens, urinabnormitet, brystforstørrelse, carcinom, lysoverfølsomhedsreaktion, ansigtsødem, utilpashed, virusinfektion, forstørret abdomen.

Det bemærkedes, at flertallet af bivirkningerne forekom hyppigere ved doser på mere end 300 mg/m²/dag. I almindelighed svandt disse uden følger ved mindskning af dosen eller seponering af stoffet. Det bør dog bemærkes, at der blandt en samlet gruppe på 810 patienter – herunder patienter uden malignitet – som behandledes med bexaroten, forekom tre alvorlige bivirkninger med dødelig udgang (akut pankreatitis, subduralt hæmatom og leversvigt). Blandt disse blev det senere fastslået, at leversvigt ikke var forbundet med bexaroten. Denne forekomst var den eneste hos en CTCL-patient.

Hypothyroidisme indtræder almindeligvis 4-8 uger efter terapiens påbegyndelse. Den kan være asymptomatisk og reagerer på behandling med thyroxin. Den svinder, når lægemidlet ikke længere indtages.

Bexaroten har en anderledes bivirkningsprofil end andre orale, ikke-retinoide X-receptor (RXR)- selektive retinoidlægemidler. På grund af dets hovedsageligt RXR-bindende aktivitet er det mindre sandsynligt, at bexaroten forårsager mukokutan toksicitet, negle- og hårtoksiciteter, artralgi og myalgi. Disse er ofte angivet i forbindelse med retinsyrereceptor (RAR)-bindende stoffer.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Der er ikke rapporteret tilfælde af overdosering af bexaroten. Enhver overdosis bør behandles med støttende omsorg for patientens udviste tegn og symptomer.

Der er i kliniske undersøgelser indtaget bexaroten i doser på op til 1000 mg/m2/dag uden akut, toksisk virkning. Enkelte doser på 1500 mg/kg (9000 mg/m2) og 720 mg/kg (14.400 mg/m2) tolereredes uden væsentlig toksicitet hos henholdsvis rotter og hunde.

4.10 Udlevering

BEGR - kun til sygehuse

**4.10 Udlevering**

BEGR (kun til sygehuse)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre antineoplastiske stoffer, ATC-kode: L01XF03.

Virkningsmekanisme

Bexaroten er en syntetisk forbindelse, som udøver sin biologiske virkning gennem selektiv binding og aktivering af de tre RXR’er: α, β, og γ. Efter aktivering fungerer disse receptorer som transkriptionsfaktorer, som regulerer processer såsom celledifferentiering og -proliferation, apoptose og insulinsensibilisering. RXR’ernes mulighed for at danne heterodimer i forbindelse med adskillige receptorer, som er af betydning for cellefunktion og fysiologi, antyder at bexarotens biologiske aktiviteter er mere mangeartede end de forbindelser, som aktiverer RAR’erne. *In vitro* hæmmer bexaroten væksten af svulst-cellelinier af hæmatopoietisk og hudkræft-relateret oprindelse. *In vivo* forårsager bexaroten svulstregression hos visse dyrearter og forhindrer svulstinduktion hos andre. Bexarotens nøjagtige virkningsmekanisme i behandlingen af kutant T-celle-lymfom (CTCL) er dog ukendt.

Kliniske resultater

Bexaroten-kapsler evalueredes ved kliniske forsøg omfattende 193 CTCL-patienter, hvoraf 93 havde sygdommen på et fremskredet stadium og var resistente over for tidligere, systemisk behandling. Blandt de 61 patienter behandlede med en indledende dosis på 300 mg/m2/dag var den overordnede respons rate ifølge lægens globale vurdering 51% (31/61) med en klinisk fuldstændig respons rate på 3%. Respons blev også fastslået ved sammenlægning af fem kliniske tegn (overfladeareal, erythema, plakforhøjelse, skorpedannelse, og hypo-/hyperpigmentering), der også tog hensyn til alle ekstrakutane CTCL-manifestationer. I følge den sammenlagte vurdering var den overordnede respons rate 31% (19/61) med en fuldstændig klinisk respons rate på 7% (4/61).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

*Absorption/doseringsproportionalitet:* Farmakokinetikken var lineær ved doser på op til

650 mg/m2. Halveringstiden for den terminale eliminering var generelt mellem en og tre timer. Efter gentagen, enkeltstående, daglig indtagelse ved doseringsniveauer på ³ 230 mg/m2 var Cmax og AUC for nogle patienters vedkommende lavere end de respektive enkeltdosisværdier. Der observeredes intet bevis for forlænget akkumulation. Ved det anbefalede, indledende, daglige doseringsniveau (300 mg/m2) var de farmakokinetiske parametre for bexaroten ens for både enkeltstående og gentagen daglig dosering.

Fordeling

*Proteinbinding/distribution:* Bexaroten er i høj grad (>99%) bundet til plasmaproteiner. Der er ikke foretaget evaluering af organers eller vævs optagelse af bexaroten.

Biotransformation

*Metabolisme:* Bexaroten-metabolitter, som forekommer i plasma, omfatter 6- og 7-hydroxy- bexaroten såvel som 6- og 7-oxo-bexaroten. *In vitro*-undersøgelser antyder glukuronidering som en metabolisk vej, samt at cytokrom P450 3A4 er det væsentligste cytokrom P450-isozym med ansvar for dannelsen af oxidative metabolitter. Metabolitterne har ringe indflydelse på den farmakologiske profil for bexarotens aktivering af retinoid-receptorer. Denne vurdering er på baggrund af metabolitternes *in vitro*-binding og deres retinoid-receptorprofil samt på den relative mængde af de enkelte metabolitter i plasma.

Elimination

*Ekskretion:* Hverken bexaroten eller dets metabolitter udskilles i væsentlige mængder gennem urin. Den anslåede, renale clearance for bexaroten er mindre end 1 ml/minut. Renal ekskretion udgør ingen væsentlig eliminationsvej for bexaroten.

Andre egenskaber hos særlige populationer

*Alder*

Baseret på data fra farmakokinetiske populationsanalyser fra 232 patienter i alderen ≥ 65 år og 343 patienter i alderen < 65 år har alder ingen statistisk signifikant virkning på bexarotens farmakokinetik.

*Kropsvægt og køn*

Baseret på farmakokinetiske populationsdata for 614 patienter med en kropsvægt på 26-145 kg stiger bexarotenes tilsyneladende clearance med stigende kropsvægt. Køn har ingen statistisk signifikant virkning på bexarotenes farmakokinetik.

*Race*

Baseret på farmakokinetiske populationsdata for 540 kaukasiske patienter og 44 sorte patienter er bexarotenes farmakokinetik identisk hos de to racer. Der er utilstrækkelige data til at kunne evaluere de potentielle forskelle i bexarotenes farmakokinetik for andre racer.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Bexaroten er ikke genotoksisk. Der er ikke foretaget undersøgelser vedrørende carcinogenicitet. Der er ikke foretaget fertilitetsundersøgelser, men hos endnu ikke kønsmodne hanhunde er der konstateret reversibel aspermatogenese (28-dages undersøgelse) samt testisdegeneration (91-dages undersøgelse). Ved kønsmodne hundes indtagelse af bexaroten over en seks måneder lang periode bemærkedes der ingen virkninger på testis. Påvirkning af fertilitet kan ikke udelukkes. Som de fleste andre retinoider er bexaroten teratogent og embryotoksisk hos dyrearter, som undersøgtes ved systemiske eksponeringsgrader, som er klinisk opnåelige blandt mennesker.

Ved systemisk eksponering, som er klinisk opnåelig for mennesker, optrådte der hos rotter og hunde behandlet med bexaroten irreversibel katarakt i hindens bagerste område. Ætiologien af dette fund er ukendt. En negativ virkning i form af katarakt dannelse ved langtidsbehandling med bexaroten er ikke udelukket for menneskers vedkommende.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Kapselindhold

Polyetylenglykol 400

Polysorbat 20

Povidon

Butyleret hydroxyanisol

Kapselskal

Gelatine

Sorbitol-special-glycerinblanding (glycerin, sorbitol, sorbitolanhydrider (1,4-sorbitan), mannitol og vand)

Titandioxid (E171)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Hold flasken tæt tillukket.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Flasker af polyethylen med høj tæthed og børnesikret lukning indeholdende 100 kapsler.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Amdipharm Limited

Temple Chambers

3 Burlington Road

Dublin 4

Irland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

71905

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

19. november 2024

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-