

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BEXGRATİN 75 mg yumuşak kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Beksaroten 75 mg

Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Yumuşak Kapsül.

İçinde beyaz süspansiyon bulunan, beyaz renkli oblong yumuşak kapsüller.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

BEXGRATİN en az bir sistemik tedaviye dirençli erişkin hastalarda ileri evre kutanöz T-hücreli lenfomannın (KTHL) cilt bulgularının tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Beksaroten tedavisi sadece KTHL hastalarının tedavisinde tecrübeli doktorlar tarafından başlatılmalı ve sürdürülmelidir.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen başlangıç dozu 300 mg/m²/gün'dür. Vücut yüzey alanına göre, başlangıç dozu hesaplama aşağıdaki gibidir:

| Başlangıç doz seviyesi (300 mg/m ² /gün) | | 75 mg BEXGRATİN kapsül sayısı |
|---|----------------------------|-------------------------------|
| Vücut Yüzey Alanı (m ²) | Toplam günlük doz (mg/gün) | |
| 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 |

Doz modifikasyonu kılavuzu: Toksikite nedeniyle gerekli olması durumunda 300 mg/m²/gün doz seviyesi, önce 200 mg/m²/gün'e sonra 100 mg/m²/gün'e ayarlanabilir veya geçici olarak ara verilebilir. Toksikite kontrol altına alındığında, yukarı doğru dikkatle doz ayarlanması yapılabilir. Uygun klinik izleme ile her hasta 300 mg/m²/gün üzerindeki dozlardan yararlanabilir. 650 mg/m²/gün'den daha büyük dozlar KTHL olan hastalarda değerlendirilmemiştir. Klinik çalışmalarda, beksaroten KTHL olan hastalara 118 haftaya kadar uygulanmıştır. Tedaviye hastanın fayda gördüğü sürece devam edilmelidir.

Uygulama şekli:

Ağızdan alınır.

BEXGRATİN kapsül yemek ile tek bir oral doz olarak alınmalıdır. Kapsül çiğnenmemelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda resmi bir çalışma yapılmamıştır. Klinik farmakokinetik veriler beksaroten ve metabolitlerinin üriner eliminasyonunun beksaroten için küçük bir boşaltım yolu olduğuna işaret etmektedir. Değerlendirilen tüm hastalarda, beksarotenin tahmini renal klerensi 1 ml/dakika'dan azdır. Bu sınırlı verilerin ışığında, böbrek yetmezliği olan hastalar beksaroten tedavisi sırasında dikkatle izlenmelidir.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda beksaroten güvenlik ve etkinliği (18 yaşın altındaki) belirlenmemiştir. Herhangi bir veri mevcut değildir. Bu sebeple BEXGRATİN 18 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmaz.

Geriatrik popülasyon:

Klinik çalışmalarda KTHL hastalarının toplam sayısı: 60 yaş ve üzeri % 61, 70 yaş ve üzeri % 30'dur. 70 yaş veya üzeri ve daha küçük olan hastalar arasında güvenlik açısından önemli bir fark bulunmamıştır, ancak bazı yaşlı hastaların beksaroten duyarlılığı göz ardı edilmemelidir. Yaşlılarda standart doz kullanılmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Etkin madde veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık
- Gebelik ve laktasyon
- Etkili doğum kontrol önlemi almamış çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar
- Pankreatit geçmişi
- Kontrolsüz hiperkolesterolemi
- Kontrolsüz hipertrigliseridemi
- Hipervitaminoz A
- Kontrolsüz tiroid hastalığı
- Karaciğer yetmezliği
- Devam eden sistemik enfeksiyon

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Genel:

BEXGRATİN kapsül retinoidlere karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Çapraz reaksiyon hiçbir klinik durumda görülmemiştir. BEXGRATİN alan hastalar transfüzyon amacıyla kan bağışında bulunmamalıdır. BEXGRATİN'in içeriğindeki butillenmiş hidrokisianisol mukoz membranlarda tahrişe neden olabilir, bu nedenle kapsüller olduğu gibi yutulmalı ve çiğnenmemelidir.

Lipidler:

Klinik çalışmalarda beksaroten kullanımı ile bağlantılı olarak hiperlipidemi tespit edilmiştir. Açlık kan lipid tayinleri (trigliseridler ve kolesterol) beksaroten tedavisi başlamadan önce ve genellikle iki ila dört hafta içinde ortaya çıkan lipid yanıt sağlanana kadar haftalık aralıklarla, daha sonra da aylık aralıktan daha az olmayacak şekilde yapılmalıdır. Açlık trigliseridleri beksaroten tedavisi öncesinde normal olmalıdır veya uygun müdahale ile normale getirilmelidir. Her girişim, klinik sekellerin riskini azaltmak için trigliserid seviyelerini 4.52 mmol/l'nin altında tutmak için yapılmalıdır. Açlık trigliseridleri yüksekse veya tedavi sırasında yükselmişse, antilipemik tedavi tavsiye edilir ve gerektiğinde doz azaltmaları (300 mg/m²/gün'den 200 mg/m²/gün'e ve gerekirse 100 mg/m²/gün'e) veya tedavinin kesilmesi önerilir. Klinik çalışmalardan elde edilen veriler beksaroten konsantrasyonlarının atorvastatinin birlikte uygulanmasından etkilenmediğini göstermektedir. Ancak, gemfibrozilin birlikte uygulanması beksaroten plazma konsantrasyonlarında önemli artış ile sonuçlandığı için gemfibrozil ile beksarotenin birlikte kullanılması önerilmez (bkz. bölüm 4.5). Serum kolesterolün yükselmesi mevcut tıbbi uygulamaya göre yönetilmelidir.

Pankreatit:

Açlık serum trigliserid yükselmeleri ile ilişkili akut pankreatit klinik çalışmalarda bildirilmiştir. Potansiyel yarar riskten fazla olmadıkça pankreatit için risk faktörleri olan (pankreatit erken atakları, kontrolsüz hiperlipidemi, aşırı alkol tüketimi, kontrolsüz diyabet, safra yolları hastalığı ve trigliserit düzeylerini arttırdığı veya pankreas toksisitesi ile ilişkili olduğu bilinen ilaçlar), KTHL hastaları beksaroten ile tedavi edilmemelidir.

Karaciğer Fonksiyon Testi (KFT) anormallikleri:

Beksaroten kullanımı ile ilişkili *KFT* yükselmeleri bildirilmiştir. Devam eden klinik çalışmalardan elde edilen verilere dayanarak, dozun azaltılması ya da tedavinin kesilmesini takiben hastaların % 80'inde bir ay içinde *KFT* yükselmesi düzelmiştir. Temel karaciğer fonksiyon testleri sağlanmalıdır ve karaciğer fonksiyon testleri ilk ay içinde haftada bir, sonra ayda bir dikkatle takip edilmelidir. Test sonuçlarının SGOT/AST, SGPT/ALT veya bilirubin için normal değerlerin üst sınırının üç kat daha fazlasına ulaşması halinde, beksaroten tedavisinin askıya alınması veya kesilmesi göz önünde bulundurulmalıdır.

Tiroid fonksiyonu testi değişiklikleri:

Tiroid fonksiyonu testlerindeki değişiklikler beksaroten alan hastalarda gözlemlenmiştir. Bu değişiklikler çoğunlukla tiroid hormon (toplam tiroksin [toplam T₄]) ve tiroid stimüle edici hormon (TSH) seviyelerinde geri döndürülebilir azalma olarak görülmüştür. Temel tiroid fonksiyon testleri en az ayda bir izlenmeli ve hipotiroidizm ile ilişkili semptomların ortaya çıkmasına göre belirlenmelidir. Beksaroten tedavisi gören semptomatik hipotiroidizm hastaları tiroid hormonu takviyesi ile tedavi edilmiştir.

Lökopeni:

Beksaroten tedavisi ile ilişkili lökopeni, klinik çalışmalarda bildirilmiştir. Vakaların çoğu, doz azaltılması ya da tedavinin kesilmesinden sonra düzelmiştir. Diferansiyel sayımı ile beyaz kan hücreleri sayımı tayini başlangıçta, ilk ay içinde haftalık ve daha sonra aylık olarak yapılmalıdır.

Anemi:

Beksaroten tedavisi ile ilişkili anemi klinik çalışmalarda bildirilmiştir. Hemogloblin tayini başlangıçta, ilk ay için haftalık ve daha sonra aylık olarak yapılmalıdır. Hemogloblindeki düşüşler mevcut tıbbi uygulamaya göre yönetilmelidir.

Psikiyatrik bozukluklar:

Beksaroten dahil sistemik retinoidlerle tedavi edilen hastalarda depresyon, ağırlaşmış depresyon, anksiyete ve duygudurum değişiklikleri bildirilmiştir. Depresyon öyküsü olan hastalarda özel dikkat gösterilmelidir. Hastalar depresyon belirtileri açısından izlenmeli ve gerekirse uygun tedaviye yönlendirilmelidir. Aile veya arkadaşlar tarafından farkındalık, ruh sağlığındaki bozulmayı tespit etmek için faydalı olabilir.

Lens opasitesi:

Beksaroten tedavisini takiben, bazı hastalarda daha önce tespit edilmemiş lens opasiteleri veya tedavi süresi veya maruz kalınan doz seviyesi ile ilgili olmayan önceden var olan lens opasitelerinde bir değişiklik olduğu gözlenmiştir. Klinik çalışmalarda temsil edilen yaşlı hasta popülasyonunda katarakt oluşumunun yüksek prevalansı ve doğal oranı göz önüne alındığında, beksaroten tedavisi ve lens opasitesi oluşumunun insidansı arasında belirgin bir ilişki bulunamamıştır. Bununla birlikte, uzun süreli beksaroten tedavisinin insanlarda lens opasitesi oluşumu üzerindeki yan etkileri hariç tutulmamıştır. Görsel zorluklar yaşayan beksaroten ile tedavi edilen her hasta uygun bir göz muayenesi olmalıdır.

A vitamini takviyesi:

Beksarotenin A vitamini ile ilişkisi nedeniyle, potansiyel ilave toksik etkilerden kaçınmak için hastalara A vitamini takviyelerini ≤ 15.000 IU / gün ile sınırlamaları tavsiye edilmelidir.

Diyabet hastaları:

İnsülin, insülin salgılanmasını artıran ajanlar (örneğin sülfonilüreler) veya insülin-sensitizörleri (örneğin tiazolidindionlar) kullanan hastalara beksaroten uygulanırken dikkatli olunmalıdır. Bilinen etki mekanizmasına göre, beksaroten potansiyel olarak bu maddelerin etkisini artırarak hipoglisemiye sebep olabilir. Monoterapi olarak beksaroten kullanımı ile ilişkili hipoglisemi vakası bildirilmemiştir.

Fotosensitivite:

Bazı retinoidlerin kullanımı fotosensitivite ile ilişkilendirilmiştir. In-vitro verilerin gösterdiği gibi beksarotenin potansiyel olarak ışığa duyarlılığı artıran bir etkisi olabilir, bu nedenle hastalar beksaroten tedavisi süresince güneş ışığı maruziyetini minimize etmeli ve güneş lambalarından uzak durmalıdır.

Oral kontraseptifler:

Beksaroten potansiyel olarak metabolik enzimleri indükleyerek teorik olarak östroprogestif kontraseptif etkinliğini azaltabilir. Bu nedenle beksaroten tedavisi çocuk doğurma potansiyeli olan bir kadın için tasarlandıysa, güvenilir, hormonal olmayan bir kontrasepsiyon gereklidir, çünkü beksaroten malformatif riski yüksek bir terapötik sınıfa aittir.

Pediyatrik popülasyon:

BEXGRATİN çocuklarda (18 yaş altı) önerilmez.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer maddelerin beksaroten üzerinde etkileri:

Beksaroten ile etkileşimleri değerlendirmek için resmi bir çalışma yapılmamıştır. Beksarotenin Sitokrom P450 3A4 (CYP3A4) oksidatif metabolizmasının dayanarak ketokonazol, itrakonazol, proteaz inhibitörleri, klaritromisin ve eritromisin gibi diğer CYP3A4 substratlarıyla birlikte uygulandığında teorik olarak plazma beksaroten konsantrasyonlarında bir artışa sebep olabilir. Ayrıca, rifampisin, fenitoin, deksametazon veya fenobarbital gibi CYP3A4 indükleyiciler ile birlikte uygulanması teorik olarak plazma beksaroten konsantrasyonlarında bir azalmaya neden olabilir.

Terapötik aralığı dar olan CYP3A4 substratları (immünoşüpresif ajanlar (siklosporin, takrolimus, sirolimus)) ve CYP3A4 ile metabolize edilmiş sitotoksik ajanlar (örneğin, siklofosfamid, etoposid, finasterid, ifosfamid, tamoksifen, vinka alkaloidleri) ile kombinasyon halinde kullanıldığında dikkatli olunmalıdır.

KTHL hastalarında plazma beksaroten konsantrasyonlarının bir popülasyon analizi gemfibrozil ile birlikte uygulanması beksaroten plazma konsantrasyonlarında önemli artışlar ile sonuçlandığını göstermiştir. Bu etkileşimin mekanizması bilinmemektedir. Benzer koşullar altında, beksaroten konsantrasyonları atorvastatin veya levotiroksin ile eş zamanlı uygulanması sonucunda etkilenmemiştir. Beksaroten ile gemfibrozilin birlikte uygulanması tavsiye edilmez.

Beksarotenin diğer maddeler üzerinde etkileri:

Beksarotenin CYP3A4'ü indükleyebileceği endikasyonlar bulunmaktadır. Bu nedenle, beksarotenin tekrarlanan uygulaması kendi metabolizmasının otomatik indüksiyonuna neden olabilir ve özellikle 300 mg/m²/gün'den daha büyük doz seviyeleri metabolizma hızını artırabilir ve tamoksifen gibi sitokrom P450 3A4 ile metabolize olan diğer maddelerin plazma konsantrasyonlarını azaltabilir. Örneğin beksaroten (bkz. bölüm 4.4 ve 4.6) oral kontraseptif etkinliğini azaltabilir.

Beksaroten, insülin, insülin salgılanmasını artıran ajanlar (örn. sülfonilüreler) ya da insülin-sensitizörleri (örn. tiazolidindionlar)'nin etkisini artırabilir, bu da hipoglisemi ile sonuçlanır (bkz. Bölüm 4.4)

Laboratuvar testi etkileşimleri:

Yumurtalık kanseri hastalarında CA125 test değerleri beksaroten tedavisi ile vurgulanabilir.

Gıda etkileşimleri:

Tüm klinik çalışmalarda, hastalar yemekle ya da hemen sonra BEXGRATİN kapsül almaları için bilgilendirilir. Bir klinik çalışmada, plazma beksaroten AUC ve Cmax değerleri yağ içeren bir yemek veya glukoz çözeltisinin uygulanmasını takiben karşılaştırıldığında yağ içeren yemek uygulamasından sonra önemli ölçüde yüksek bulunmuştur.

Klinik çalışmalarda güvenlik ve etkinlik verileri gıda ile uygulamaya dayalı olduğundan, BEXGRATİN kapsüllerin gıda ile uygulanması tavsiye edilmektedir.

Beksarotenin Sitokrom P450 3A4 (CYP3A4) oksidatif metabolizmasının dayanarak, greyfurt suyu teorik olarak plazma beksaroten konsantrasyonlarında bir artışa sebep olabilir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: X

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Beksaroten kullanıldığı zaman doğurganlık çağındaki kadınlarda uygun doğum kontrol önlemleri kullanılmalıdır. Negatif, duyarlı bir, gebelik testi (örneğin serum beta-hCG, beta-HCG) beksaroten tedavisi öncesinde bir hafta içinde sağlanmalıdır. Etkili bir doğum kontrol yöntemi negatif gebelik testinden tedavinin başlatılmasına kadar, tedavi sırasında ve tedavinin kesilmesini takiben en az bir ay boyunca kullanılmalıdır. Doğum kontrolünün gerekli olduğu zaman, aynı anda iki güvenilir doğum kontrol yönteminin kullanılması önerilir. Beksaroten potansiyel olarak metabolik enzimleri indükleyebilir ve böylece teorik olarak östroprogestatif kontraseptiflerin etkinliğini azaltabilir (bkz. bölüm 4.5).

Bu sebeple eğer Beksaroten tedavisi çocuk doğurma potansiyeli olan bir kadın için amaçlanıyorsa, güvenilir, hormonal olmayan bir kontraseptif yöntem tavsiye edilir. Cinsel partnerleri hamile olan, hamile olma olasılığı olan ya da potansiyel olarak hamile olabilecek olan erkek hastalar beksaroten kullandığı sırada ve son dozdan sonra en az bir ay için cinsel ilişki sırasında prezervatif kullanılmalıdır.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda beksaroten kullanımına ilişkin yeterli veri yoktur. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir. Hayvan ve hasta beksaroten maruziyetlerinin karşılaştırılmasına göre, insan teratojenisitesi için bir güvenlik marjı (bkz. bölüm 5.3) gösterilmemiştir. Beksaroten (bkz. bölüm 4.3) gebelikte kontrendikedir.

Bu tıbbi ürün gebelik sırasında yanlışlıkla kullanılırsa ya da hasta bu tıbbi ürünün kullanımı sırasında gebe kalırsa, hasta, fetüsün potansiyel tehlike altında olduğu hususunda bilgilendirilmelidir.

Laktasyon dönemi

Beksarotenin insan sütü ile atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Beksaroten emziren annelerde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Beksarotenin doğurganlık üzerinde etkisi ile ilgili hiçbir insan verisi bulunmamaktadır. Erkek köpeklerde, bazı etkileri (bkz. bölüm 5.3) belgelenmiştir. Doğurganlık üzerindeki etkileri göz ardı edilemez.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkileriyle ilgili herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Ancak, beksaroten alan hastalarda baş dönmesi ve görme zorlukları bildirilmiştir. Tedavi sırasında baş dönmesi ya da görsel zorluklar yaşayan hastalar araç veya makine kullanmamalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Beksarotenin güvenliği 118 hafta boyunca beksaroten alan 193 KTHL hastasının dahil olduğu klinik çalışmalarda ve KTHL olmayan 420 kanser hastasının dahil olduğu diğer çalışmalarda incelenmiştir. Önerilen başlangıç dozu (300 mg/m²/gün) ile tedavi edilen 109 KTHL hastasında, beksaroten için en sık bildirilen yan etkiler; hiperlipemi ((önceden yükselmiş trigliseritler) %74), hipotiroidi (%29), hiperkolesterolemi (%28), baş ağrısı (%27), lökopeni (%20), kaşıntı (%20), güç kaybı (%19), kızarıklık (%16), ekzfoliyatif dermatit (%15) ve ağrı (%12) olarak tespit edilmiştir.

Beksaroten ile ilgili aşağıdaki yan etkiler önerilen 300 mg/m²/gün'lük başlangıç dozu ile tedavi edilen KTHL (N = 109) hastalarında yapılan klinik çalışmalarda bildirilmiştir. Yan etkilerin sıklığı çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$); çok seyrek ($< 1/10,000$) ve bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor) olarak sınıflandırılır.

Her sıklık grubu içinde, istenmeyen etkiler azalan ciddiyet sırasına göre sunulmaktadır.

| Kan ve lenf sistemi hastalıkları | |
|---|--|
| Çok yaygın: | Lökopeni |
| Yaygın: | Lenfomaya benzer reaksiyon, lenfadenopati, hipokromik anemi ^{1,2,3} , |
| Yaygın olmayan: | Kan diskrazisi, purpura, koagülasyon bozukluğu, koagülasyon zamanında artış ^{2,3} , anemi ¹ , trombositopeni ³ , trombositemi, eozinofili ¹ , lökositoz ² , lenfositoz, |
| Endokrin hastalıkları | |
| Çok yaygın: | Hipotiroidizm |
| Yaygın: | Tiroid bozukluğu |
| Yaygın olmayan: | Hipertiroidizm |
| Metabolizma ve beslenme hastalıkları | |
| Çok yaygın: | Hiperlipemi, hiperkolesterolemi |
| Yaygın: | Kilo artışı, SGOT değerlerinde yükselme, SGPT değerlerinde |

| | |
|---------------------------------------|--|
| | yükselme, laktik dehidrogenaz artışı, kreatinin artışı, hipoproteinemi |
| Yaygın olmayan: | Gut, bilirubin ^{1,3} , BUN artışı ¹ , Yüksek yoğunluklu lipoprotein azalması |
| Sinir sistemi hastalıkları | |
| Yaygın: | Baş dönmesi, hipestezi, uykusuzluk |
| Yaygın olmayan: | Ataksi, nöropati, vertigo, hiperestezi, depresyon ^{1,2,3} , ajitasyon |
| Göz hastalıkları | |
| Yaygın: | Göz kuruluğu, göz bozukluğu |
| Yaygın olmayan: | Spesifik katarakt ^{1,2,3} , göz tembelliği ³ , görme alanı defekti, korneal lezyon, görüş bozukluğu ^{1,2,3} , blefarit, konjonktivit ³ |
| Kulak ve iç kulak hastalıkları | |
| Yaygın: | Sağırılık |
| Yaygın olmayan: | Kulak rahatsızlığı |
| Kardiyak hastalıklar | |
| Yaygın olmayan: | Taşikardi |
| Damar hastalıkları | |
| Yaygın: | Periferik ödem |
| Yaygın olmayan: | Kanama, hipertansiyon, ödem ³ , vasodilatasyon ^{1,2,3} , varikoz damar |
| Gastrointestinal hastalıklar | |
| Yaygın: | Kusma, ishal ^{1,3} , mide bulantısı ³ , anoreksi ¹ , anormal değerli karaciğer fonksiyon testleri, anormal keilitis ² , ağız kuruluğu ^{2,3} , kabızlık, gaz oluşumu |
| Yaygın olmayan: | Pankreatit ^{1,3} , karaciğer yetmezliği, gastrointestinal bozukluk ¹ |
| Deri ve deri altı hastalıkları | |
| Çok yaygın: | Eksfoliyatif dermatit, kaşıntı, döküntü |
| Yaygın: | Deri ülseri, alopesi ¹ , deri hipertrofisi, deri nodülü, akne, terleme, kuru cilt ^{2,3} , deri hastalığı |
| Yaygın olmayan: | Seröz drenaj ¹ , Herpes Simplex, püstüler döküntü, deride renk değişikliği ³ , saç hastalığı ¹ , tırnak hastalığı ^{1,3} |

| | |
|--|--|
| Kas-iskelet bozuklukları ve kemik bağ doku hastalıkları | |
| Yaygın: | Kemik ağrısı, artralji, miyalji |
| Yaygın olmayan: | Miyasteni ¹ |
| Böbrek ve idrar yolu hastalıkları | |
| Yaygın olmayan: | Albüminüri ^{1,3} , anormal böbrek fonksiyonu |
| Genel rahatsızlıklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar | |
| Çok yaygın: | Ağrı, baş ağrısı, asteni |
| Yaygın: | Alerjik reaksiyon, enfeksiyon, titreme ¹ , karın ağrısı, değişmiş hormon seviyesi ¹ |
| Yaygın olmayan: | Neoplazm, ateş ^{1,2,3} , selülit, parazitik enfeksiyon, mukoz membran bozukluğu ³ , sırt ağrısı ^{1,2,3} , anormal laboratuvar testi sonuçları |
| 1: Beksaroten >300mg/m ² /günlük bir dozda uygulandığında sıklığında artış görülen yan etki | |
| 2: KTHL olmayan kanser hastalarında, Beksaroten >300mg/m ² /günlük bir dozda uygulandığında sıklığında artış görülen yan etki | |
| 3: KTHL olmayan kanser hastalarında, Beksaroten >300mg/m ² /günlük bir dozda uygulandığında sıklığında artış görülen yan etki (KTHL hastalarına uygulanan >300mg/m ² /gün dozu ile karşılaştırıldığında) | |

Önerilen doz ve endikasyon dışında kullanıldığında görülen ilave yan etkiler (örneğin KTHL'de kullanılan başlangıç dozu >300 mg/m²/gün ya da KTHL olmayan kanser endikasyonlarında):

Yeni gözlenen yan etkiler:

Ekimoz, peteşi, anormal beyaz kan hücreleri, tromboplastin azalması, anormal eritrosit, dehidratasyon, artan gonadotrophic luteinize edici hormon, kilo kaybı, alkalın fosfataz artışı, kreatinin fosfokinaz artışı, lipaz artışı, hiperkalsemi, migren, periferik nevrit, parestezi, hipertoni, konfüzyon, anksiyete, duygusal değişkenlik, uyku hali, libido azalması, sinirlilik, gece körlüğü, nistagmus, gözyaşı bozukluğu, kulak çınlaması, tat alma bozukluğu, göğüs ağrısı, aritmi, periferik damar bozukluğu, yaygın ödem, hemoptizi, nefes darlığı, artmış öksürük, sinüzit, farenjit, yutma güçlüğü, ağız ülseri, ağızda moniliyazis, stomatit, dispepsi, susuzluk, anormal dışkı, geğirme, vezikobüllöz döküntü, makülopapüler döküntü, bacak krampları, hematüri, grip sendromu, pelvik ağrı ve vücut kokusu.

Aşağıdaki tekli gözlemler de bildirilmiştir:

Kemik iliği depresyonu, protrombin azalması gonadotrofik luteinize edici hormon azalması, amilaz artışı, hiponatremi, hipokalemi, hiperürisemi, hipokolesterolemi, hipolipemi, hipomagnezemi, anormal yürüme, uyuşukluk, ağız çevresinde parestezi, anormal düşünme, göz ağrısı, hipovolemi, subdural hematom, konjestif kalp yetmezliği, çarpıntı, burun kanaması, damar anomalisi, damar bozukluğu, solukluk, pnömoni, solunum bozukluğu,

akciğer bozukluğu, plevral bozukluk, kolesistit, karaciğer hasarı, sarılık, kolestatik sarılık, melena, kusma, laringismus, idrar zorluğu, rinit, iştah artışı, diş eti iltihabı, zona, sedef, fronküloz, kontakt dermatit, sebore, likenoid dermatit, artrit, eklem bozukluğu, idrar retansiyonu, idrara çıkma bozukluğu, poliüri, noktüri, iktidarsızlık, idrarda anormallik, göğüs büyümesi, karsinom, fotosensitivite reaksiyonu, yüz ödemi, halsizlik, viral enfeksiyon, genişlemiş karın.

Yan etkilerin çoğunluğu 300 mg/m²/gün'den daha büyük dozlarda daha yüksek oranda kaydedilmiştir. Genel olarak, bu yan etkiler doz azaltılması veya tedavinin bırakılması üzerine sekel olmadan çözülmüştür. Ancak, malignite olmayanlar da dahil olmak üzere beksaroten ile tedavi edilen toplam 810 hasta arasında, ölümcül sonuçları olan üç ciddi yan etki (akut pankreatit, subdural hematoma ve karaciğer yetmezliği) görülmüştür. Bu yan etkilerden, daha sonra beksaroten ile ilgili olmadığı belirlenen karaciğer yetmezliği bir KTHL hastasında ortaya çıkan tek yan etki olarak belirlenmiştir.

Hipotiroidi genellikle tedavinin başlamasından 4-8 hafta sonra ortaya çıkar. Hipotiroidi asemptomatik olabilir, tiroksin tedavisine yanıt verir ve tedavinin kesilmesiyle giderilir. Beksaroten diğer oral non-retinoid X reseptörü (RXR) selektif retinoidler için farklı bir yan etki profiline sahiptir.

Beksaroten temel RXR-bağlanma aktivitesi nedeniyle, mukokutanöz, tırnak ve saç toksisitelerine daha az olasılıkla yol açabilir ve eklem ve kas ağrısı retinoik asit reseptörü (RAR) bağlayıcı maddeler kullanıldığında daha sık bildirilmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

BEXGRATİN aşırı dozu ile ilgili herhangi bir klinik deneyim bildirilmemiştir. Herhangi bir aşırı doz hasta tarafından sergilenen belirti ve bulgular için destek tedavisi ile tedavi edilmelidir. Klinik çalışmalarda akut toksik etki olmaksızın 1000 mg / m² / gün'e kadar beksaroten dozları uygulanmıştır. 1500 mg/kg (9000 mg/m²) ve 720 mg/kg (14,400 mg/m²) tekli dozları, sırasıyla sıçanlarda ve köpeklerde, belirgin bir toksisite olmaksızın tolere edilmiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Diğer antineoplastik ajanlar
ATC kodu: L01XF03

Etki Mekanizması

Beksaroten biyolojik etkisini seçici bağlanması ve üç retinoid X reseptörünün (α , β ve γ) aktivasyonu ile gösteren sentetik bir bileşiktir. Aktive edildikten sonra bu reseptörler, hücrel farklılaşma ve proliferasyon, apoptoz ve insülin duyarlılığı gibi süreçleri düzenleyen transkripsiyon faktörleri olarak işlev görür. Retinoid X reseptörlerinin hücrel fonksiyonlarda ve fizyolojide önemli olan çeşitli reseptör ortakları ile birlikte heterodimerler oluşturma yeteneği beksarotenin biyolojik aktivitesinin retinoid asit reseptörlerini aktive eden bileşiklerinkinden daha farklı olduğunu gösterir.

İn vitro olarak, beksaroten hematopoietik ve skuamöz hücre kökenli tümör hücre dizilerinin büyümesini inhibe eder. *İn vivo* olarak beksaroten bazı hayvan türlerinde, tümör gerilemesine neden olur ve diğerlerinde tümörün indüksiyonunu önler. Ancak, kutanöz T-hücreli lenfoma (KTHL) tedavisinde beksarotenin etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir.

Klinik sonuçlar

Beksaroten kapsül 93 önceden sistemik tedaviye dirençli ileri evre hastalığı olan 193 KTHL hastasının bulunduğu klinik çalışmalarda değerlendirilmiştir. 300 mg/m²/gün'lük başlangıç dozu ile tedavi edilen 61 hasta arasında, hekim tarafından küresel bir değerlendirmeye göre genel yanıt oranı, %3'lük bir klinik tam yanıt oranı ile % 51 (31/61) olarak tespit edilmiştir.

Yanıtlar aynı zamanda tüm ekstrakutanöz KTHL belirtilerinde dikkate alınan beş klinik bulgunun (yüzey alanı, eritem, plak yükselmesi, ölçekleme ve hipo / hiperpigmentasyon) bileşik bir puanlaması ile belirlenmiştir. Bu bileşik değerlendirmeye göre genel yanıt oranı %7'lik (4/61) klinik tam yanıt oranı ile % 31 (19/61) olarak tespit edilmiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Emilim/doz orantılılığı: Farmakokinetik 650 mg/m²'lik doza kadar doğrusaldır. Terminal eliminasyon yarı ömür değerleri genellikle bir ve üç saat arasında bulunmuştur. ≥ 230 mg/m² doz seviyesinde tekrar günlük doz uygulamasını takiben, bazı hastalarda C_{max} ve AUC ilgili tek doz değerlerine göre daha az bulunmuştur. Uzun süreli birikime dair hiçbir kanıt gözlenmemiştir. Beksaroten farmakokinetik parametreleri tavsiye edilen başlangıç günlük doz seviyesi (300 mg/m²), tek doz ve tekrarlanan günlük doz uygulamalarından sonra benzer bulunmuştur.

Dağılım:

Proteine bağlanma/dağılım: Beksaroten yüksek oranda plazma proteinlerine (>% 99) bağlıdır. Organ ya da doku tarafından beksaroten alınımı değerlendirilmemiştir.

Biyotransformasyon:

Metabolizma: plazmadaki beksaroten metabolitleri 6- ve 7-hidroksi-beksaroten ve 6- ve 7-okso-beksaroteni içerir. *In vitro* çalışmalar metabolik yol olarak glukuronidasyonu ve sitokrom P450 3A4'ün oksidatif metabolitlerin oluşumundan sorumlu başlıca sitokrom P450 izoenzimi olduğunu göstermektedir. *In vitro* bağlanma ve metabolitlerin retinoid reseptör

aktivasyonu profiline, ve plazmadaki ayrı ayrı metabolitlerin göreceli miktarına dayanarak, metabolitlerin beksarotenin retinoid reseptörü aktivasyonunun farmakolojik profili üzerinde çok az etkisi vardır.

Eliminasyon:

Atılım: Ne beksaroten ne de metabolitleri kayda değer bir miktarda idrarla atılmazlar. Beksarotenin tahmin edilen renal klerensi 1 ml/dakika'dan azdır. Renal atılımı beksaroten için önemli bir eliminasyon yolu değildir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaş:

≥65 yaş 232 hasta ve <65 yaş 343 hasta için elde edilen verilerin popülasyon farmakokinetik analizine dayanarak, yaşın beksarotenin farmakokinetiği üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı tespit edilmiştir.

Vücut Ağırlığı ve Cinsiyet:

26-145 kg ağırlık aralığında olan 614 hastadan elde edilen verilerin popülasyon farmakokinetiği analizlerine dayanarak, artan vücut ağırlığı ile beksarotenin klerensinin görünür bir şekilde arttığı belirlenmiştir.

Cinsiyetin beksarotenin farmakokinetiği üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi yoktur.

İrk:

540 kafkas ve 44 afro-amerikan hasta için verilerin popülasyon farmakokinetiği analizlerine dayanarak, beksarotenin farmakokinetik özelliklerinin afro-amerikanlar ve kafkaslar arasında benzer olduğu saptanmıştır. Diğer ırklar için beksarotenin farmakokinetiğindeki potansiyel farklılıkları değerlendirmek için yeterli veri bulunmamaktadır.

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri:

Beksaroten genotoksik değildir. Karsinogenisite çalışmaları yapılmamıştır. Doğurganlık çalışmaları yapılmamıştır, ancak cinsel açıdan olgunlaşmamış erkek köpeklerde, geri dönüşümlü aspermatogenez (28 günlük çalışma) ve testiküler dejenerasyon (91 günlük çalışma) görülmüştür. Beksaroten cinsel olgunluğa erişmiş köpeklere altı ay boyunca uygulanmıştır, hiçbir testiküler etkisi görülmemiştir. Doğurganlık üzerindeki etkileri göz ardı edilemez. Beksarotenin de, retinoidlerin çoğunluğu gibi, insanlarda da klinik olarak ulaşılabilir sistemik maruziyetteki hayvan deney türlerinde teratojenik ve embriyotoksik olduğu bulunmuştur. Beksarotenin, retinoidlerin çoğunluğu gibi, hayvan deneklerde teratojenik ve embriyotoksik olduğu bulunmuştur; bu sistemik maruziyete insanlarda da klinik olarak ulaşılabilir. Merceğin arka alanını içeren geri dönüşümsüz katarakt beksaroten ile tedavi edilen sıçanlarda ve köpeklerde oluşmuştur; bu sistemik maruziyete insanlarda da klinik olarak ulaşılabilir. Bu bulgunun etiyolojisi bilinmemektedir. Uzun süreli beksaroten tedavisinin bir yan etkisi olarak insanlarda katarakt oluşumu göz ardı edilmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Makrogol 400

Polisorbat 20

Povidon K-90
Bütül hidroksi anizol
Jelatin (sığır kaynaklı)
Gliserin
Titanyum dioksit (E171)
Saf su

6.2. Geçimsizlikler

Uygulanmaz.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında ve kuru bir yerde muhafaza ediniz. Şişesini sıkıca kapayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

100 kapsüllük, çocuk kilitli polipropilen kapaklı, amber renkli cam şişelerde.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Özel bir gereklilik yoktur.

“Tıbbi ürünlerin kontrolü yönetmeliği” ve “Ambalaj ve ambalaj atıklarının kontrolü yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

KOÇAK FARMA İlaç ve Kimya Sanayi A.Ş.
Mahmutbey Mah. 2477. Sok. No:23
Bağcılar / İSTANBUL
Tel. : 0212 410 39 50
Faks. : 0212 447 61 65

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2014/578

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 25.07.2014

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ