

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BEXATEN® %1 jel

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir gram jel, 10 mg beksaroten içerir.

Yardımcı maddeler:

Her bir gram jelde:

Bütildidroksi tolüen (E321)..... 1 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Jel

Şeffaf, renksiz ya da hafif sarımsı renkte jel.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

BEXATEN®, diğer terapilerden sonra refrakter veya kalıcı hastalığı olan veya diğer tedavileri tolere edemeyen Kütanöz T-Hücre Lenfoması (KTHL) Evre IA, IB ve IIA olan hastaların kütanöz lezyonların topikal tedavisi için endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi:

BEXATEN®, ilk hafta iki günde bir kez uygulanmalıdır. Uygulama sıklığı, haftalık aralıklarla günde bir kez, daha sonra günde iki kez, sonra günde üç kez ve günde dört kez olacak şekilde bireysel lezyon toleransına göre artırılmalıdır. Genel olarak, hastalar günde iki ila dört kezlik dozlama sıklığını uygulamayı tolere edebilirler. En çok tedaviye cevap, günde iki kez ve daha yüksek doz frekanslarında görülmüştür. Uygulama yeri toksisitesi oluşursa uygulama sıklığı azaltılabilir. Şiddetli irritasyon ortaya çıkarsa, ilacın uygulanması, semptomlar azalana kadar birkaç gün boyunca geçici olarak durdurulabilir.

Uygulama şekli:

Lezyonun üzerini kaplayacak şekilde yeterli miktarda jel uygulanmalıdır. Giysiler giyilmeden önce jelin kuruması beklenmelidir. Hastalıktan etkilenmemiş cilt bölgesi tahriş olabileceğinden jelin lezyonları çevreleyen normal deriye uygulanmasından kaçınılmalıdır. Ayrıca, jel vücudun mukozal yüzeylerine uygulanmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek/Karaciğer Yetmezliği:**

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda ve böbrek yetmezliği olan hastalarda beksaroten jel ile ilgili spesifik bir çalışma yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik hastalarda güvenliliği ve etkililiği değerlendirilmemiştir.

Geriyatrik popülasyon:

Beksaroten jel için yapılan klinik çalışmalarda KTHL bulunan hastaların %62'si 65 yaşın altında ve % 38'i 65 yaş ve üzeri idi. 65 yaş ve üzeri ve daha küçük yaştaki hastalar arasında güvenlik açısından genel bir farklılık gözlenmemesine karşın, bazı yaşlı bireylerin Beksaroten jel'e daha fazla duyarlılığı göz ardı edilemez. Beksaroten %1 jele verilen yanıtlar, herhangi bir yaş grubu dekadı tercih edilmeksizin, tüm yaş gruplarındaki dekatlar için gözlemlendi.

4.3. Kontrendikasyonlar

BEXATEN[®], aşağıdaki durumlarda kullanılmamalıdır:

- BEXATEN[®], beksaroten veya ürünün diğer bileşenlerine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda kontrendikedir.
- Gebe kadınlarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.6).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

BEXATEN[®] hamile bir kadına uygulandığında fetusa zarar verebilir. BEXATEN[®], hamile kalmayı planlayan bir kadına veya hamile bir kadına verilmemelidir. BEXATEN[®] kullanılırken bir kadın hamile kalırsa, BEXATEN[®] uygulaması derhal durdurulmalı ve kadın hasta uygun danışmanlık hizmeti almalıdır.

Tedaviye başlandıktan dört hafta kadar sonra bir cevap görülebilir, ancak çoğu hastada daha uzun süre uygulama gerekebilir. Uygulamanın devamı ile daha fazla fayda sağlanabilir.

Tedaviye cevap verilmesi bakımından ilk yanıtın başlaması için en uzun süre, çok merkezli çalışma olan “Composite Assessment of Index Lesion Severity” çalışmasında 392 gün olarak tespit edilmiştir. Klinik çalışmalarda, Beksaroten jel, 172 haftaya kadar uygulanmıştır.

BEXATEN[®], hasta fayda gördüğü sürece uygulanmalıdır.

BEXATEN[®], kapalı pansuman şeklinde uygulanmamalıdır.

BEXATEN[®], topikal terapidir ve sistemik yolla kullanılmaz.

BEXATEN[®]’in, diğer KTHL terapileri ile kombinasyonları incelenmemiştir.

BEXATEN[®], diğer retinoidlere karşı aşırı duyarlılığı bilinen hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Çapraz reaktivitenin hiçbir klinik örneği belirtilmemiştir.

A vitamini takviyesi

Klinik çalışmalarda, hastaların vitamin A alımını 15.000 IU/gün ile sınırlamaları önerilmiştir. Beksarotenin A vitamini ile olan ilişkisi nedeniyle, hastalara potansiyel ek toksik etkilerden kaçınmak için A vitamini takviyelerini sınırlamaları önerilmelidir.

Fotosensitive

Retinoidler sınıf olarak fotosensitivite ile ilişkilendirilmiştir. *In vitro* deneyler, beksarotenin potansiyel bir fotosensitize edici ajan olduğunu gösterir. Klinik çalışmalarda hastalarda fotosensitivite bildirilmemiştir. BEXATEN[®] kullanımı sırasında hastalara güneş ışığına ve yapay morötesi ışığa maruz kalmayı en aza indirmekleri önerilmelidir.

BEXATEN[®], yardımcı madde olarak bütildihidroksi toluen içermektedir. Lokal deri reaksiyonlarına (örneğin, kontakt dermatite) ya da gözlerde ve mukoz membranlarda irritasyona neden olabilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

BEXATEN[®] uygulayan hastalar, böcek kovucu ürünlerin ortak bir bileşeni olan DEET (N, N-dietil-m-toluamit) içeren ürünleri aynı anda kullanmamalıdır. Bir hayvan toksikolojisi araştırması DEET formülasyonun bir parçası olarak dahil edildiğinde artmış DEET toksisitesi göstermiştir.

Beksaroten ile ilaç etkileşimlerini değerlendirmek için resmi çalışmalar yapılmamıştır. Beksaroten oksidatif metabolitleri sitokrom P450 3A4 ile oluşturulmuş gibi gözükmemektedir.

Beksaroten sitokrom P450 3A4 tarafından metabolize edildiği için, birlikte ketokonazol,

itrakonazol, eritromisin ve greyfurt suyu ile kullanıldığında beksaroten plazma konsantrasyonları artabilir. Benzer şekilde, gemfibrozilin, oral beksaroten uygulanmasını takiben Beksaroten konsantrasyonlarını arttırdığı verilere dayanarak, birlikte alınan gemfibrozil, jel olarak uygulanan beksarotenin plazma konsantrasyonlarını artırabilir. Bununla birlikte, düşük-orta derecede yoğun jel uygulamalarından sonra beksarotene düşük sistemik maruziyet nedeniyle advers etkilerin ortaya çıkması muhtemel değildir.

Beksaroten jel ve diğer KTHL tedavilerinin eşzamanlı uygulanması üzerine ilaç etkileşimi verileri mevcut değildir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik popülasyona ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: X

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

BEXATEN® kullanıldığında hamilelikten kaçınmak için çocuk sahibi olma potansiyeline sahip kadınlara bilgi verilmelidir. Tedavinin yapıldığı andaki çocuk sahibi olma potansiyeline sahip bir kadının hamile olma ihtimali düşünülmelidir. BEXATEN® tedavisinden bir hafta önce en az 50 mIU/L'lik bir hassasiyete sahip negatif gebelik testi (örn., Serum beta-insan koryonik gonadotropin, beta-HCG) sonucu elde edilmeli ve tedavi süresince gebelik testi aylık aralıklarla tekrar edilmelidir. Etkili bir kontrasepsiyon yöntemi uygulamasına tedavinin başlamasından bir ay öncesinden başlanmalı, tedavi sırasında ve tedavinin kesilmesinden sonraki en az bir ay boyunca daha kullanılmalıdır; hamile kalma ihtimali yüksek kadınlarda iki güvenilir doğum kontrolü yönteminin aynı anda kullanılması önerilir.

Erkek hastaların cinsel ilişkiye girdiği hamile olan, muhtemelen hamile olan veya hamile kalabilecek partnerlerinin korunması için hasta BEXATEN® uygularken cinsel ilişki sırasında prezervatif kullanılmalı ve son doz ilaçtan sonra en az bir ay boyunca kullanılmaya devam etmelidir. BEXATEN® tedavisi normal adet döneminin ikinci veya üçüncü gününde başlatılmalıdır. Hastaya BEXATEN® tedavisi başlanmadan en az 1 ay önceden partnerinin gebelik test sonuçları değerlendirilmeli ve gebelikten ve doğum kusurlarından kaçınma

konusunda danışmanlık hizmeti verilmelidir.

Gebelik dönemi

BEXATEN® hamile bir kadına uygulandığında fetusa zarar verebilir. BEXATEN®, hamile kalmayı planlayan bir kadına veya hamile bir kadına verilmemelidir. BEXATEN® kullanılırken bir kadın hamile kalırsa, BEXATEN® uygulaması derhal durdurulmalı ve kadın hasta uygun danışmanlık hizmeti almalıdır.

Beksaroten, gebe sıçanlara gebeliğin 7-17. günlerinde ağız yoluyla uygulandığında malformasyonlar meydana gelmiştir. Gelişimsel anormallikler olarak, 4 mg/kg/gün dozunda eksik ossifikasyon ve yarı damak, mikroftalmi ve 16 mg/kg/gün dozunda küçük kulak olarak tespit edilmiştir. Beksaroten, 10 mg/kg/gün'den daha fazla dozlarda uygulandığında gelişimsel mortaliteye neden olur. Sıçanlarda etkili olmayan oral doz 1 mg/kg/gün idi. Beksaroten %1 jel uygulayan KTHL'li hastalarda plazma beksaroten konsantrasyonları, sıçanlarda dismorfogenez ile ilişkili C_{maks} 'ın yüzde birinden az olsa da, bazı hastalarda C_{maks} düzeyleri sıçanlarda dismorfogenez ile ilişkili konsantrasyonların yaklaşık 1/8'i kadar bulunmuştur.

Laktasyon dönemi

Beksarotenin insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Birçok ilaç, insan sütü ile atıldığından ve beksarotene bağlı olarak anne sütü ile beslenen bebeklerinde ciddi advers etkilerin ortaya çıkma ihtimalinden dolayı, ilacın anneye olan önemini göz önüne alarak emzirmeyi bırakıp bırakmamaya karar verilmelidir.

Üreme yeteneği / Fertilite

Beksarotenin insanlardaki doğurganlık üzerine etkisi hakkında bilgi yoktur. Beksarotene yönelik doğurganlık çalışmaları yapılmamıştır. Beksaroten, köpeklere 91 gün boyunca 1,5 mg/kg/gün oral verildiğinde testiküler dejenerasyona neden olduğu gözlenmiştir. Doğurganlık üzerine etkileri göz ardı edilemez.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanma becerisi üzerine herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Bununla birlikte, beksaroten kullanan hastalarda baş dönmesi ve görme güçlüğü bildirilmiştir. Tedavi sırasında baş dönmesi veya görme güçlüğüne yakalanan hastalar araç kullanmamalı veya makineyi çalıştırmamalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Beksaroten jelin güvenliği, 172 haftaya kadar Beksaroten jel alan KTHL'lı 117 hastanın klinik araştırmalarında değerlendirilmiştir. Çok merkezli açık etiketli çalışmada, KTHL'sı olan 50 hasta 98 haftaya kadar Beksaroten jel kullanmıştır. Bu 50 hastanın ortalama tedavi süresi 199 gündür. KTHL'lı hastaların en az %10'unda uygulama alanındaki en sık görülen advers olaylar döküntü, kaşıntı, cilt problemleri ve ağrıdır.

En az iki hastada, doz azaltma veya çalışma ilacının kesilmesine neden olan advers olaylar döküntü, kontakt dermatit ve kaşıntı idi.

Herhangi bir advers olay yaşayan 49 (%98) hastada, hafif (9 hasta, %18) veya orta (27 hasta, %54) derecede advers etkiler bildirilmiştir. 12 (%24) hastada en az bir orta şiddette advers olay bildirildi. En yaygın orta şiddetli olaylar döküntü (7 hasta, %14) ve kaşıntı (3 hasta, %6) idi. Sadece bir hastada (%2) ciddi bir advers olay (kızarıklık) gelişti.

Beksaroten jel tedavisi uygulanan KTHL hastalarında çalışma ilacıyla olan ilişkisine bakılmaksızın %5 sıklıkta bildirilen advers olaylar Tablo 1'de sunulmuştur.

Beksaroten jel için benzer bir güvenlik profili, Faz I-II programında gösterildi. Faz I-II programına kayıtlı 67 hasta için ortalama tedavi süresi 436 gündür (12-1203 gün aralığı). Çok merkezli çalışmada olduğu gibi, Faz I-II programındaki çalışma ilacı ile olan ilişkisine bakılmaksızın en sık görülen advers olaylar döküntü (%78), ağrı (%40) ve pruritus (%40) idi.

Tablo 1. Çok Merkezli KTHL Çalışmasında Beksaroten Jel'in* tüm uygulama sıklıkları için $\geq$ %5 sıklıkta Tüm Advers Olaylar* ve Uygulama Yeri Advers Olaylar

	Tüm Advers Olaylar	Uygulama Yeri Advers Olayları
	N=50 n (%)	N=50 n (%)
Kan ve lenf sistemi hastalıkları		
Lökopeni	3 (6)	0
Lenfadenopati	3 (6)	0
Lökosit anomalileri	3 (6)	0
Metabolizma ve beslenme hastalıkları		

Hiperlipemi	5 (10)	0
Sinir sistemi hastalıkları		
Parestezi	3 (6)	3 (6)
Vasküler hastalıklar		
Ödem	5 (10)	0
Periferik ödem	3 (6)	0
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları		
Öksürük	3 (6)	0
Farenjit	3 (6)	0
Deri ve deri altı doku hastalıkları		
Kontakt Dermatit ¹	7 (14)	4 (8)
Eksfoliyatif Dermatit	3 (6)	0
Kaşıntı ²	18 (36)	9 (18)
Raş ³	36 (72)	28 (56)
Makülopapular döküntü	3 (6)	0
Deri Bozukluğu (AB) ⁴	13 (26)	9 (18)
Terleme	3 (6)	0
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar		
Asteni	3 (6)	0
Baş ağrısı	7 (14)	0
Enfeksiyon	9 (18)	0
Ağrı	15 (30)	9 (18)

* Tedaviden bağımsız olarak

1 Kontakt dermatit, tahriş edici kontakt dermatit, tahriş edici dermatit 2 Kaşıntı, kaşınma, lezyon kaşıntısı

3 Eritem, tahriş, irritasyon, kızarma, döküntü, dermatit

4 Ciltte enflamasyon, soyulma, sulanma; AB = Aksi Belirtilmedikçe

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

Akut doz aşımına bağlı sistemik toksisite Beksaroten jelin topikal uygulanmasını takiben, normal terapötik dozlarda gözlenen düşük sistemik plazma seviyeleri nedeniyle pek olası değildir. Doz aşımı için spesifik bir antidot yoktur.

İnsanlarda beksaroten doz aşımı ile ilgili herhangi bir deneyim olmamıştır. BEXATEN® ile doz aşımı, hasta tarafından sergilenen belirtiler ve semptomlar için destekleyici bakım ile tedavi edilmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer Antineoplastik İlaçlar, kanser tedavisi için kullanılan retinoidler

ATC kodu: L01XF03

Etki mekanizması:

Beksaroten, seçici olarak retinoid X reseptör alt tiplerine (RXR α , RXR β , RXR γ) bağlanır ve onları aktive eder. RXR'ler, retinoik asit reseptörleri (RAR'lar), vitamin D reseptörü, tiroid reseptörü ve peroksizom proliferatör-aktive reseptörleri (PPAR'lar) gibi çeşitli reseptörlerle heterodimerler oluşturabilir. Aktive edildiğinde, bu reseptörler, hücrel farklılaşmayı ve çoğalmayı kontrol eden genlerin ekspresyonunu düzenleyen transkripsiyon faktörleri olarak işlev görürler. Beksaroten, hematopoietik ve skuamöz hücre kökenli bazı tümör hücre dizilerinin *in vitro* büyümesini engeller. Ayrıca, bazı hayvan modellerinde *in vivo* tümör regresyonunu uyarır. Kütanöz T-Hücre Lenfomasının tedavisinde beksarotenin tam etki mekanizması bilinmemektedir.

Klinik çalışmalar:

Beksaroten jel, çok-merkezli, açık-etiketli, bir klinik araştırmada ve bir Faz I-II programında

başlangıç aşamasındaki KTHL'lı hastaların (Evre IA-IIA) tedavisinde değerlendirilmiştir. Bu klinik araştırmalara toplam 117 hasta dahil edilmiştir.

Beksaroten jel, çok merkezli, açık-etiketli klinik araştırmada, daha önceki en az iki tedavide, en az altı ay tedaviye rağmen tedaviye dirençli ya da tedaviyi tolere edemeyen ya da cevap platosuna erişmiş KTHL hastalar değerlendirildi. Çalışma, ABD, Kanada, Avrupa ve Avustralya'da toplam 50 hastada yapıldı. Bu hastaların %46'sı erkek, %80'i beyaz Avrupa ırkı ve medyan yaş 64 (dağılım 13-85) olarak hesaplandı.

Beksaroten jel ayrıca ABD'de Faz I-II programında erken dönem KTHL'lı hastaların tedavisinde değerlendirildi. Bu programa toplam 67 hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların %55'i erkek, %85'i beyaz Avrupa ırkı, medyan yaş 61 (dağılım 30-87) olarak hesaplandı.

Çok merkezli, açık etiketli klinik araştırmada, daha önce sistemik, radyoterapi ve topikal tedavileri göz önüne alınarak, hastalar önceki 3 tedavinin medyanına (aralık 2-7) maruz bırakılmıştır. Tüm hastalar en az iki tedavide başarısız olmuştur; hastaların çoğunluğu (%68) ya iki veya daha fazla tedaviye dirençli veya bir tedaviye dirençli ve en az bir tedaviye toleranssızdır.

Beksaroten jel ile 16 haftalık çalışmaya dahil edilen hastalarda, kabul edilemez bir toksisite oluşmadığı sürece tedaviye devam edildi.

Tümör cevabı, çok merkezli çalışmada, 5 temel lezyon endeksinin gözlenmesi ile “Composite Assessment of Index Lesion Disease Severity (CA)” kullanarak değerlendirildi.

Bu lezyon endeksinde değerlendirilen kriterler, eritem, pullanma, plak yükselmesi, hipopigmentasyon veya hiperpigmentasyon ve tutulum alanı idi. Yeni kutanöz lezyonlar veya tümörler ve deri dışı hastalık bulguları tedaviye yanıt veya hastalık progresyon değerlendirmelerinde dikkate alınmadı.

Bütün tümör cevaplarının, en az dört hafta aralık verilerek en az iki değerlendirme ile doğrulaması gerektiriyordu. Kısmi yanıt, endeks lezyonlarında en az %50'lik bir iyileşme olarak tanımlandı. Tam bir klinik yanıt için endeks lezyonlarının tamamen yok olması gerekiyordu, ancak bunların biyopsi ile doğrulanması gerekmiyordu.

Beksaroten jel, İndeks Lezyon Şiddetinin Bileşik Değerlendirmesine göre %14,6'dan %40,3'e karşılık gelen %95 güven aralığında %26 (13/50) genel yanıt oranı oluşturmuştur. Evre IA ve IB hastaları için cevap oranı %15,6'dan %42,6'ya karşılık gelen %95 güven aralığı ile %28 (13/47) idi.

Evre II hastalar için yanıt oranı %0 (0/3) idi. Hastaların %2'si (1/50) klinik olarak tam yanıt verdi. İndeks Lezyon Ciddiyetinin Bileşik Değerlendirmesi (n = 13) üzerine en iyi yanıtın ortanca süresi, 85 gün (aralık: 36-154) idi.

İndeks Lezyon Şiddetinin Bileşik Değerlendirmesine en iyi cevaba ulaşmak için gereken medyan süre 85 gün (36-154 gün aralığında) olarak hesaplandı.

Tedaviye cevap veren hastalarda İndeks Lezyon Şiddetinin Bileşik Değerlendirmesiyle nüksetme oranı 149 günlük (dağılım 56-342) ortalama gözlem süresi boyunca %23'tür (3/13). On dört hastada tedavi edilmemiş alanlarda yeni lezyonlar gelişti (14/50, %28). Dört hastada klinik olarak anormal lenf nodları gelişti (≥ 1 cm) (4/50, %8). Bir hastada kutanöz tümör gelişti (1/50; %2).

Faz I-II programı (çok merkezli araştırmadan farklı tepki kriterleri ile doz arayan denemeler) çok merkezli çalışma sonuçlarını destekledi.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Beksarotene ait plazma konsantrasyonları, KTHL'sı olan hastalarda klinik çalışmalar sırasında veya Beksaroten jelin tekli veya çoklu günlük tekrarlanan doz uygulamalarının ardından, 132 hafta boyunca belirlendi. Plazma beksaroten konsantrasyonları genel olarak 5 ng / mL' den düşük bulunmuştur ve 55 ng / mL' yi aşmamıştır. Bununla birlikte, çok yoğun dozlama yapılan (>%40 BSA lezyonları ve QID dozlaması) sadece iki hasta örneklenmiştir. Plazma beksaroten konsantrasyonları ve ölçülebilir plazma beksaroten konsantrasyonlarının tespit edilme sıklığı, ilaç uygulanan vücut yüzey alanı yüzdesi arttıkça ve uygulanan Beksaroten jel miktarı arttıkça artmıştır. Sporadik olarak gözlemlenen ve genellikle düşük plazma Beksaroten konsantrasyonları, düşük ila orta düzeyde doz alan hastalarda, Beksaroten jelin tekrarlamalı uygulanmasının ardından yüksek plazma konsantrasyonlarının oluşması için düşük bir risk bulunduğunu göstermiştir.

Dağılım:

Beksaroten, plazma proteinlerine yüksek oranda (>%99) bağlanır. Beksarotenin bağlandığı plazma proteinleri henüz aydınlatılamamıştır. Beksarotenin plazma proteinlerine bağlanan ilaçların yerini alması ve beksarotenin plazma proteinlerine bağlı olduğu yerden ayrılmasını sağlayan ilaçlarla ilgili araştırma yapılmamıştır. Beksarotenin organ veya dokulara geçişi değerlendirilmemiştir.

Biyotransformasyon:

Beksarotenin oral uygulanmasından sonra plazmada dört Beksaroten metabolit belirlenmiştir: 6- ve 7-hidroksi-beksaroten ve 6- ve 7-okso-beksaroten. İn vitro çalışmalar, sitokrom P450 3A4'ün, oksidatif metabolitlerin oluşumundan sorumlu başlıca sitokrom P450 olduğunu ve oksidatif metabolitlerin daha sonra glukuronidasyona uğradığını düşündürmektedir. Oksidatif metabolitler, *in vitro* retinoid reseptör aktivasyon testlerinde aktiftir, ancak ana ilacın ve bunun herhangi bir metabolitin beksaroten jelin etkililiğine ve emniyetine olan göreceli katkısı bilinmemektedir.

Eliminasyon:

Beksarotenin ve onun metabolitlerinin renal eliminasyonu, beksarotenin oral yoldan verilmesini takiben Tip 2 diabetes mellituslu hastalarda incelendi. Ne beksaroten ne de onun metabolitleri idrarda önemli miktarda atılmıştır.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Özel popülasyonlar arasındaki potansiyel farmakokinetik farklılıklar değerlendirilmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyondaki beksaroten farmakokinetiğini değerlendiren çalışmalar yapılmamıştır.

Böbrek / Karaciğer yetmezliği olan hastalar:

Beksaroten jel ile karaciğer yetmezliği olan hastalarda spesifik bir çalışma yapılmamıştır. Oral beksarotene ait dozun %1'den azı değişmeden idrarla atılır ve *in vitro* olarak beksaroten eliminasyonuna karaciğer katkısının önemli olduğu gösterildiğinden, karaciğer yetmezliğinin ilacın klerensinde önemli derecede azalmaya yol açması beklenir.

Beksaroten jel ile böbrek yetmezliği olan hastalarda resmi-onaylı çalışmalar yapılmamıştır. Beksaroten ve bilinen metabolitlerinin idrarla atılması minör eliminasyon yoludur (ağızdan alınan dozun <%1'i) fakat böbrek yetmezliğinde önemli protein bağlanma değişiklikleri meydana gelebildiğinden farmakokinetiği böbrek yetmezliği olan hastalarda değişebilir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Üreme Toksisitesi:

Doğurganlık çalışmaları yapılmamıştır; ancak cinsel yönden olgunlaşmamış erkek köpeklerde, geri dönebilen aspermatogenez (28 günlük çalışma) ve testiküler dejenerasyon (91 günlük çalışma) görülmüştür. Beksaroten cinsel olarak olgun köpeklere altı ay boyunca uygulandığında testiküler etkiler görülmemiştir. Doğurganlık üzerine etkileri göz ardı edilemez. Beksaroten, retinoidlerin çoğunluğu ile ortak olarak, insanlarda klinik olarak sistemik maruziyet sonucu ulaştığı seviyelerde deney hayvanlarında teratojenik ve embriyotoksiktir. İnsanlarda klinik olarak erişilebilen sistemik maruziyet seviyelerinde beksarotene maruz kalan sıçanlarda ve köpeklerde lensin posterior bölgesini ilgilendiren geri dönüşsüz kataraktlar, ortaya çıkmıştır. Bu bulgunun etiyojisi bilinmemektedir. İnsanlarda uzun süreli beksaroten tedavisinin katarakt oluşumuna olumsuz etkisi göz ardı edilmemiştir.

Mutajenik ve Tümörojenik Potansiyeli:

Beksaroten ile ilgili genotoksisite ve karsinojenite çalışmaları yapılmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Etil alkol

Bütillenmiş hidroksitoluen

Hidroksipropil selüloz

Polietilen glikol 400

Gül esansı

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C`nin altında oda sıcaklığında ve ambalajında saklanır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Karton kutuda; 60 g'lık alüminyum tüp ve PP beyaz renkli kapak ile ambalajlanır.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik” lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

TOBIO İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Ümraniye/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2021/273

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 03.09.2021

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ