

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bexarotene Amdipharm 75 mg pehmeät kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää 75 mg beksaroteenia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kapseli sisältää 122,198 mg sorbitolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Pehmeä kapseli.

Valkoinen tai luonnonvalkoinen dispersio valkoisessa tai luonnonvalkoisessa, läpinäkymättömässä, pitkänomaisessa pehmeässä liivatekapselissa.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Bexarotene Amdipharm on tarkoitettu pitkälle edenneen ihon T-solulymfooman iho-oireiden hoitoon aikuispotilaille, kun potilaat ovat saaneet ainakin yhden tuloksettoman systeemisen hoidon.

4.2 Annostus ja antotapa

Vain ihon T-solulymfooman hoitoon perehtyneet lääkärit saavat aloittaa beksaroteenihoidon ja ylläpitää sitä.

Annostus

Suosittelun aloitusannos on 300 mg/m²/vrk. Aloitusannoksen suuruus lasketaan kehon pinta-alan mukaan seuraavasti:

Taulukko 1: Suositeltu aloitusannos

Aloitusannos (300 mg/m ² /vrk)		Bexarotene Amdipharm 75 mg -kapselien lukumäärä
Kehon pinta-ala (m ²)	Vuorokauden kokonaisannos (mg/vrk)	
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

Ohjeet annoksen muuttamiseen

Vuorokausiannos 300 mg/m²/vrk voidaan pienentää tasolle 200 mg/m²/vrk ja sitten tasolle 100 mg/m²/vrk tai lääkkeen antaminen voidaan väliaikaisesti keskeyttää, jos potilaalla esiintyy toksisuutta. Kun toksisuus on saatu hallintaan, annosta voidaan suurentaa varovasti. Yksittäiset potilaat voivat hyötyä yli 300 mg/m²/vrk annoksista, mutta tämä edellyttää asianmukaista kliinistä seuranta. Ihon T-solulymfoomaa sairastavilla potilailla ei ole arvioitu yli 650 mg/m²/vrk suuruisien annosten vaikutuksia. Kliinisissä tutkimuksissa beksaroteenikapseleita annettiin korkeintaan 118 viikon ajan ihon T-solulymfoomaa sairastaville potilaille. Hoitoa on jatkettava niin kauan kuin potilas hyötyy hoidosta.

Pediatriset potilaat

Beksaroteenin turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Iäkkäät

Kaikista ihon T-solulymfoomaa sairastavista potilaista kliinisissä tutkimuksissa 61 % oli 60-vuotiaita tai vanhempia. Potilaista 30 % oli 70-vuotiaita tai vanhempia. Lääkkeen turvallisuudessa ei havaittu yleisiä eroja vähintään 70-vuotiaiden ja tätä nuorempien potilaiden välillä. Lisääntynyttä herkkyyttä beksaroteenille ei joidenkin vanhempien henkilöiden kohdalla kuitenkaan voida sulkea pois. Iäkkäille on käytettävä vakioannostusta.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tehty muodollisia tutkimuksia. Kliiniset farmakokineettiset tiedot antavat olettaa, että beksaroteeni ja sen metaboliitit erittyvät vain vähäisessä määrin virtsan kautta. Kaikilla arvioiduilla potilailla beksaroteenin arvioitu munuaispuhdistuma oli alle 1 ml/minuutti. Tietojen vähäisyyden vuoksi potilaita, joilla on munuaisten vajaatoiminta, on seurattava tarkasti beksaroteenihoidon yhteydessä.

Antotapa

Suun kautta.

Bexarotene Amdipharm -kapselit on otettava kerta-annoksena suun kautta aterian yhteydessä kerran vuorokaudessa. Kapselia ei saa pureskella.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille

Raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi eivätkä käytä tehokasta ehkäisyä

Aiempi haimatulehdus

Hoitamaton hyperkolesterolemia

Hoitamaton hypertriglyseridemia

A-vitamiinin liikasaanti (hypervitamiinoosi A)

Hoitamaton kilpirauhassairaus

Maksan vajaatoiminta

Aktiivinen systeeminen infektio

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

Bexarotene Amdipharm -kapseleita on käytettävä varoen potilaille, joiden tiedetään olevan yliherkkiä retinoideille. Kliinisiä ristireaktioita ei ole havaittu. Beksaroteenia saavat potilaat eivät saa luovuttaa verta. Butyylihydroksianisoli on eräs Bexarotene Amdipharm -kapseleiden ainesosa, joka saattaa ärsyttää limakalvoja. Tästä syystä kapselit on nieltävä kokonaisina eikä niitä saa pureskella.

Lipidit

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu, että beksaroteenin käyttö aiheuttaa hyperlipidemiaa. Triglyseridi- ja kolesterolipitoisuus on määritettävä paastonäytteestä ennen hoidon aloittamista ja sen jälkeen viikon välein, kunnes kehon lipidivaste beksaroteenille on vakiintunut. Tämä tapahtuu yleensä 2–4 viikon kuluessa. Tämän jälkeen lipidipitoisuudet on mitattava vähintään kuukauden välein. Paastonäytteen triglyseridipitoisuuden on oltava normaali tai normalisoitunut asianmukaisella hoidolla ennen beksaroteenhoidon aloittamista. Triglyseridipitoisuus on pyrittävä pitämään alle 4,52 mmol/l tasolla kliinisten jälkiseurauksien vaaran vähentämiseksi. Jos triglyseridipitoisuudet suurenevat paaston yhteydessä hoidon aikana, suositellaan veren rasvoja vähentävää lääkitystä ja tarvittaessa annoksen pienentämistä (annoksesta 300 mg/m²/vrk beksaroteenia annokseen 200 mg/m²/vrk ja tarvittaessa annokseen 100 mg/m²/vrk) tai hoidon keskeyttämistä. Kliinisistä tutkimuksista saadut tiedot osoittavat, että atorvastatiinin samanaikainen antaminen ei vaikuttanut beksaroteenipitoisuuksiin. Plasman beksaroteenipitoisuus suureni kuitenkin merkittävästi, kun potilaille annettiin samanaikaisesti gemfibrotsiilia. Tästä syystä gemfibrotsiilia ei suositella antamaan samanaikaisesti beksaroteenin kanssa (ks. kohta 4.5). Seerumin kolesterolipitoisuuden suureneminen on hoidettava nykyisten lääketieteellisten käytäntöjen mukaisesti.

Haimatulehdus

Kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu akuutteja haimatulehduksia, joihin liittyy seerumin triglyseridipitoisuuksien suurenemista. Jos ihon T-solulymfoomaa sairastavalla potilaalla on haimatulehduksen riskitekijöitä (esimerkiksi aiempi haimatulehdus, huonossa hoitotasapainossa oleva hyperlipidemia, liiallinen alkoholinkäyttö, hoitamaton diabetes mellitus, sappitesairaus ja lääkitykset, joiden tiedetään suurentavan triglyseridipitoisuuksia tai joihin liittyy haimatoksisuutta), potilasta ei saa hoitaa beksaroteenilla, ellei mahdollinen hyöty ole suurempi kuin lääkkeen potilaalle aiheuttama riski.

Maksa-arvojen poikkeavuudet

Maksa-arvojen nousua beksaroteenin käytön yhteydessä on raportoitu. Meneillään olevista kliinisistä tutkimuksista saatujen tietojen perusteella maksa-arvojen nousu palautui yhden kuukauden sisällä 80 %:lla potilaista, kun annosta pienennettiin tai hoito keskeytettiin. Potilaiden maksa-arvojen perustasot on määritettävä. Maksa-arvoja on seurattava huolellisesti viikoittain ensimmäisen kuukauden ajan ja kuukausittain sen jälkeen. Jos ASAT-, ALAT- tai bilirubiiniarvot ylittävät yli kolminkertaisesti normaaliarvojen ylärajan (ULN), beksaroteenhoidon keskeyttämistä tai lopettamista on harkittava.

Kilpirauhasarvojen muutokset

Kilpirauhasarvoissa on havaittu muutoksia potilailla, jotka saavat beksaroteenia. Useimmiten kyseessä on ollut kilpirauhashormonipitoisuuden palautuva pieneneminen (tyroksiinin kokonaisarvo [T4-kokonaisarvo]) ja kilpirauhasen toimintaa stimuloivan hormonin (TSH) pitoisuuden pieneneminen. Potilaiden kilpirauhasarvojen lähtötaso on määritettävä. Kilpirauhasarvot on tutkittava ainakin kuukausittain hoidon aikana ja tarpeen mukaan, jos potilaalla ilmenee hypotyreoosiin viittaavia oireita.

Beksaroteenia saavia potilaita, joilla on oireinen hypotyreoosi, on hoidettu kilpirauhashormonin korvaushoidolla, jolla oireet ovat lakanneet.

Leukopenia

Kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu beksaroteeniin liittyvää leukopeniaa. Suurin osa tapauksista voitiin hoitaa pienentämällä annosta tai keskeyttämällä hoito. Valkoisten verisolujen lähtötaso (mukaan lukien valkosolujen erittelylaskenta) on määritettävä hoidon alussa, sitten viikoittain ensimmäisen kuukauden ajan ja tämän jälkeen kuukauden välein.

Anemia

Kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu beksaroteeniin liittyvää anemiaa. Potilailta on tutkittava hemoglobiinipitoisuus lähtötilanteessa, sitten viikoittain ensimmäisen kuukauden ajan ja tämän jälkeen kuukauden välein. Hemoglobiinipitoisuuden pienenemistä on hoidettava nykyisten lääketieteellisten käytäntöjen mukaisesti

Psyykkiset häiriöt

Systeemisillä retinoideilla, kuten beksaroteenilla, hoidetuilla potilailla on raportoitu masennusta, masennuksen pahenemista, ahdistuneisuutta ja mielialan muutoksia. Aiemmin masennusta sairastaneiden potilaiden kohdalla on noudatettava erityistä varovaisuutta. Potilaita on tarkkailtava masennuksen merkkien varalta, ja heidät on ohjattava tarvittaessa asianmukaiseen hoitoon. Perheen tai ystävien tietoisuus voi olla avuksi mielenterveyden heikkenemisen havaitsemisessa.

Silmän linssin samentuminen

Beksaroteenihoidon yhteydessä joillakin potilailla on havaittu ennen huomaamattomia silmän linssin samentumia tai linssin olemassa olevien samentumien muutoksia. Samentumilla ei ole ollut yhteyttä hoidon keston eikä annoksen suuruuteen. Kun otetaan huomioon kaihin suuri esiintyvyys ja luontainen kehitysnopeus vanhoilla potilailla, joita oli paljon kliinisissä tutkimuksissa, silmän linssien samentumilla ja beksaroteenin antamisella ei voida sanoa olevan selkeää yhteyttä. Beksaroteenin pitkäaikaisen antamisen ja silmän linssien samentumien välistä yhteyttä ihmisellä ei ole voitu sulkea kuitenkaan kokonaan pois. Jos beksaroteenilla hoidettavalle potilaalle kehittyi näkövajeuksia, hänet on lähetettävä asianmukaiseen silmätutkimukseen.

A-vitamiinivalmisteet

Koska beksaroteeni ja A-vitamiini liittyvät toisiinsa, potilaita on neuvottava rajoittamaan A-vitamiinivalmisteiden käyttöä siten, ettei määrä ylitä $\leq 15\,000$ IU/vrk. Näin vältetään mahdolliset kumulatiiviset toksisuusvaikutukset.

Potilaat, joilla on diabetes mellitus

On oltava varovainen annettaessa beksaroteenia potilaille, jotka käyttävät insuliinia, insuliinieritystä tehostavia lääkkeitä (esimerkiksi sulfonyyliureoita) tai insuliinille herkistäviä lääkkeitä (esimerkiksi tiatsolidiinidioneja). Tunnetun toimintamekanisminsa perusteella beksaroteeni voi mahdollisesti tehostaa näiden aineiden vaikutusta, mikä johtaa hypoglykemiaan. Kun beksaroteenia on käytetty yksinään, hypoglykemia tapauksia ei ole raportoitu.

Valoherkkyys

Joidenkin retinoidien käytön on voitu osoittaa liittyvän lisääntyneeseen valoherkyyteen. Potilaita on neuvottava välttämään auringonvaloa ja solariumin käyttöä beksaroteenihoidon aikana, koska *in vitro* -tiedot osoittavat, että beksaroteeni voi herkistää valolle.

Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet

Beksaroteeni voi mahdollisesti indusoida metabolisia entsyymejä ja näin teoriassa heikentää hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehoa. Jos beksaroteenilla hoidetaan naista, joka voi tulla raskaaksi, on käytettävä myös luotettavaa, ei-hormonaalista ehkäisykeinoa, koska beksaroteeni kuuluu lääkeaineluokkaan, jolla sikiön epämuodostumien vaara on suuri.

Pediatriset potilaat

Bexarotene Amdipharm -kapseleita ei suositella käytettäväksi (alle 18-vuotiaille) lapsille.

Apuaineet

Bexarotene Amdipharm sisältää sorbitolia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden aineiden vaikutus beksaroteeniin

Beksaroteenin ja muiden lääkevalmisteiden välisiä yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu muodollisesti. Beksaroteenin P450 3A4 -sytokromin (CYP3A4) kautta tapahtuvan oksidatiivisen metabolian perusteella muiden CYP3A4-substraattien, kuten ketokonatsolin, itrakonatsolin, proteaasin estäjien, klaritromysiinin ja erytromysiinin samanaikainen antaminen voi teoriassa suurentaa plasman beksaroteenipitoisuuksia. Lisäksi CYP3A4-indusojien, kuten rifampisiinin, fenytoiinin, deksametasonin tai fenobarbitaalin, samanaikainen antaminen voi teoriassa pienentää plasman beksaroteenipitoisuuksia.

Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä samanaikaisesti CYP3A4-substraatteja, joilla on kapea terapeuttinen marginaali, esim. immunosuppressanteja (siklosporiinia, takrolimuusia, sirolimuusia), tai CYP3A4:n metaboloimia sytotoksisia aineita, esim. siklofosfamidia, etoposidia, finasteridia, ifosfamidia, tamoksifeenia, vinka-alkaloideja.

Ihon T-solulymfoomaa sairastavilla potilailla tehty plasman beksaroteenipitoisuuksien populaatioanalyysi osoitti, että gemfibrotsiilin samanaikainen antaminen suurensi beksaroteenipitoisuuksia merkittävästi. Tämän yhteisvaikutuksen mekanismia ei tunneta. Samanlaisissa olosuhteissa atorvastatiinin tai levotyroksiinin samanaikainen antaminen ei vaikuttanut beksaroteenipitoisuuksiin. Gemfibrotsiilin samanaikaista antamista beksaroteenin kanssa ei suositella.

Beksaroteenin vaikutus muihin aineisiin

On merkkejä siitä, että beksaroteeni voi indusoida CYP3A4:ää. Tästä syystä beksaroteenin antaminen voi johtaa sen oman metabolismin autoinduktioon. Lisäksi etenkin käytettäessä yli 300 mg/m²/vrk annoksia metabolismi voi kiihtyä ja muiden P450 3A4 -sytokromin metaboloimien aineiden, kuten tamoksifeenin, pitoisuudet plasmassa voivat pienentyä. Beksaroteeni voi esimerkiksi heikentää suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden tehoa (katso kohdat 4.4 ja 4.6).

Beksaroteeni saattaa voimistaa insuliinin, insuliinineritystä tehostavien lääkeaineiden (esim. sulfonyyliureoiden) tai insuliinille herkistävien lääkeaineiden (esim. tiatsolidiiniidionien) vaikutusta, jolloin seurauksena on hypoglykemia (ks. kohta 4.4).

Yhteisvaikutukset laboratoriotutkimuksissa

Munasarjasyöpöpotilaiden CA125-analyysiarvot voivat nousta beksaroteenhoidon seurauksena.

Ruoka-aine yhteisvaikutukset

Kaikissa kliinisissä tutkimuksissa potilaita neuvottiin ottamaan beksaroteenikapselit aterian yhteydessä tai heti aterian jälkeen. Yhdessä kliinisessä tutkimuksessa plasman beksaroteenin AUC- ja C_{max} -arvot olivat huomattavasti suuremmat rasvaisen aterian kuin glukoosiliuoksen antamisen jälkeen. Koska kliinisistä tutkimuksista saadut turvallisuutta ja tehoa koskevat tiedot perustuvat antoon ruoan yhteydessä, on suositeltavaa, että beksaroteenikapselit annetaan ruoan kanssa.

Beksaroteenin P450 3A4 -sytokromin kautta tapahtuvan oksidatiivisen metaboloitumisen perusteella greippimehu voi teoriassa suurentaa plasman beksaroteenipitoisuuksia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Beksaroteenin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa riittävästi tietoja. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta. Beksaroteenin ihmis- ja eläinlajitusten vertailujen perusteella ei ole määritetty ihmiselle sovellettavaa turvallisuusrajaa teratogeenisten vaikutusten suhteen (ks. kohta 5.3). Beksaroteeni on vasta-aiheista raskauden aikana (ks. kohta 4.3).

Jos tätä lääkevalmistetta käytetään vahingossa raskauden aikana tai jos potilas tulee raskaaksi tämän lääkevalmisteen käyttämisen aikana, hänelle on ilmoitettava sikiölle mahdollisesti aiheutuvista vaaroista.

Ehkäisy miehillä ja naisilla

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä asianmukaista ehkäisyä beksaroteenin käytön ajan. Naiselta on saatava negatiivinen, sensitiivinen raskaustestin tulos (esimerkiksi seerumin koriongonadotropiini, beeta-HCG) viikon sisällä ennen beksaroteenihoidon aloittamista. Naispotilaan on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää negatiivisen raskaustestituloksen ja hoidon aloittamisen välisen ajan, hoidon ajan ja ainakin kuukauden ajan hoidon lopettamisen jälkeen. Kun ehkäisyä vaaditaan, on suositeltavaa käyttää kahta tehokasta ehkäisymenetelmää samanaikaisesti. Beksaroteeni voi mahdollisesti indusoida metabolisia entsyymejä ja näin teoriassa heikentää hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehoa (ks. kohta 4.5). Jos beksaroteenihoidoa suunnitellaan naiselle, joka voi tulla raskaaksi, on suositeltavaa käyttää myös luotettavaa, ei-hormonaalista ehkäisyä. Beksaroteenia käyttävien miesten on käytettävä kondomia ollessaan sukupuoliyhteydessä raskaana olevan naisen, mahdollisesti raskaana olevan naisen tai sellaisen naisen kanssa, joka voi tulla raskaaksi. Kondomia on käytettävä vielä ainakin kuukauden ajan viimeisen annoksen ottamisen jälkeen.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö beksaroteeni ihmisillä äidinmaitoon. Imettävät äidit eivät saa käyttää beksaroteenia.

Hedelmällisyys

Beksaroteenin vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole olemassa tietoja. Uroskoirilla on todettu joitakin vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Vaikutuksia hedelmällisyyteen ei voida sulkea pois.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Beksaroteenia käyttävillä potilailla on kuitenkin raportoitu huimausta ja näkövajeuksia. Potilaat, joilla on hoidon aikana huimausta tai näkövajeuksia, eivät saa ajaa moottoriajoneuvoa eivätkä käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Beksaroteenin turvallisuutta on tutkittu kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui 193 ihon T-solulymfoomaa sairastavaa potilasta, jotka saivat beksaroteenia enintään 118 viikon ajan, sekä 420 muulla syöpäpotilaalla muissa tutkimuksissa.

109:llä ihon T-solulymfoomaa sairastavalla potilaalla, jotka saivat hoitoa suositellulla aloitusannoksella 300 mg/m²/vrk, useimmin raportoidut haittavaikutukset olivat hyperlipemia ([lähinnä kohonnut triglyseridipitoisuus] 74 %), hypotyreoosi (29 %), hyperkolesterolemia (28 %), päänsärky (27 %), leukopenia (20 %), kutina (20 %), astenia (19 %), ihottuma (16 %), hilseilevä ihottuma (15 %) ja kipu (12 %).

Haittavaikutusten taulukkomuotoinen yhteenveto

Seuraavia beksaroteeniin liittyviä haittavaikutuksia raportoitiin kliinisten tutkimusten yhteydessä ihon T-solulymfoomaa sairastavilla potilailla (N = 109), joita hoidettiin suositellulla aloitusannoksella 300 mg/m²/vrk. Haittavaikutusten esiintyvyydet luokitellaan seuraavasti: hyvin yleinen (> 1/10), yleinen (> 1/100, < 1/10), melko harvinainen (> 1/1 000, < 1/100), harvinainen (> 1/10 000, < 1/1 000) ja hyvin harvinainen (< 1/10 000).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin esiintyvyydsuokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 2 Potilailla raportoidut haittavaikutukset kliinisissä tutkimuksissa

Elinjärjestelmäluokka (MedDRA-termit)	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
Veri ja imukudos	Leukopenia	Lymfooman tapainen reaktio Lymfadenopatia Hypokrominen anemia ^{1,2,3}	Veren dyskrasia Purpura Hyytymishäiriö Pidentynyt hyytymisaika ^{2,3} Anemia ¹ Trombosytopenia ³ Trombosytomia Eosinofilia ¹ Leukosytoosi ² Lymfosytoosi
Umpieritys	Hypotyreoosi	Kilpirauhasen häiriö	Hypertyreoosi
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyperlipemia Hyperkolesterolemia	Painon nousu Kohonnut ASAT Kohonnut ALAT Kohonnut laktaattidehydrogenaasi Kohonnut kreatiniini Hypoproteinemia	Kihti Bilirubinemia ^{1,3} Kohonnut veren ureatyyppi ¹ Alentunut HDL
Hermosto		Huimaus Hypestesia Unettomuus	Ataksia Neuropatia Huimaus Hyperestesia Masennus ^{1,2,3} Agitaatio
Silmät		Silmien kuivuminen Silmän häiriöt	Kaihi ^{1,2,3} Amblyopia ³ Näkökentän häiriöt

			Sarveiskalvon leesiot Epänormaali näkö ^{1,2,3} Blefariitti Sidekalvotulehdus ³
Kuulo ja tasapainoelin		Kuurous	Korvan häiriöt
Sydän			Takykardia
Verisuonisto		Perifeerinen turvotus	Verenvuoto Hypertensio Turvotus ³ Vasodilataatio ^{1,2,3} Suonikohjut
Ruoansulatuselimistö		Oksentelu Ripuli ^{1,3} Pahoinvointi ³ Ruokahaluttomuus ¹ Epänormaalit maksa-arvot Huulitulehdus ² Suun kuivuminen ^{2,3} Ummetus Kaasunmuodostus	Haimatulehdus ^{1,3} Maksan vajaatoiminta Ruoansulatuselimistön häiriöt ¹
Iho ja ihonalainen kudokset	Hilseilevä ihottuma Kutina Ihottuma	Ihon haavauma Kaljuuntuminen ¹ Ihon hypertrofia Ihokyhmyt Akne Hikoilu Kuiva iho ^{2,3} Ihon häiriöt	Seroosi vuoto ¹ Herpes simplex Märkärakkulainen ihottuma Ihon värinmuutokset ³ Hiusten häiriöt ¹ Kynsien häiriöt ^{1,3}
Luusto, lihakset ja sidekudos		Luukipu Nivelkipu Lihaskipu	Lihashyökkäys ¹
Munuaiset ja virtsatie			Albuminuria ^{1,3} Epänormaali munuaisten toiminta
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kivut Päänsärky Astenia	Allergiset reaktiot Infektiot Vilunväristykset ¹ Vatsakivut Muuttunut hormonitaso ¹	Kasvain Kuume ^{1,2,3} Selluliitti Loisinfektio Limakalvojen häiriöt ³ Selkävaikeus ^{1,2,3} Epänormaalit laboratorioarvot

1. Haittavaikutusten havaittiin lisääntyvän, kun käytetty beksaroteeniannos oli > 300 mg/m²/vrk

2. Haittavaikutusten havaittiin lisääntyvän, kun käytetty beksaroteeniannos oli 300 mg/m²/vrk muilla kuin ihon T-solulyymfoomia sairastavilla potilailla

3. Haittavaikutusten havaittiin lisääntyvän, kun käytetty beksaroteeniannos oli > 300 mg/m²/vrk (verrattuna käyttöön ihon T-solulyymfoomia sairastavilla potilailla annoksella 300 mg/m²/vrk) muilla kuin ihon T-solulyymfoomia sairastavilla potilailla

Muita haittavaikutuksia, joita havaittiin käytettäessä muita kuin suositeltuja annoksia muussa kuin ilmoite tussa käyttöaiheessa (ts. aloitusannos > 300 mg/m²/vrk ihon T-solulyymfoomia sairastavilla potilailla tai muut käyttöaiheet kuin ihon T-solulyymfooma):

Hiljattain havaitut haittavaikutukset

Ekkymoosi, petekia, epänormaalit valkosolut, alentunut tromboplastiini, epänormaalit punasolut, kuivuminen, kohonnut gonadotrooppisen luteinisoivan hormonin määrä, painonlasku, kohonnut alkalinen fosfataasi, kohonnut kreatiniinikinaasi, kohonnut lipaasi, hyperkalsemia, migreeni, perifeerinen neuriitti, tuntoharha, hypertonia, sekavuustila, ahdistuneisuus, emotionaalinen labiilius, uneliaisuus, alentunut libido, hermostuneisuus, hämäräsokeus, silmävärve, kyynelnesteen erityshäiriöt, tinnitus, makuuistin muutokset, rintakipu, rytmihäiriöt, ääreisverenkierron häiriöt, yleinen turvotus, veriyskä, hengenahdistus, lisääntynyt yskiminen, sinuiitti, faryngiitti, nielemishäiriöt, suun haavaumat, suun hiivasieni-infektio, suutulehdus, dyspepsia, jano, epänormaalit ulosteet, röyhtäily, rakkulaihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, jalkojen lihaskouristukset, hematuria, flunssan kaltaiset oireet, lantiokivut ja kehon hajut.

Yksittäisillä potilailla raportoitiin myös seuraavia haittavaikutuksia: luuydindepressio, alentunut protrombiini, kohonnut gonadotrooppisen luteinisoivan hormonin määrä, kohonnut amylaasi, hyponatremia, hypokalemia, hyperurikemia, hypokolesterolemia, hypolipemia, hypomagnesemia, epänormaali kävely, horros, suunympäryksen tuntohäiriöt, epänormaali ajatuksenjuoksu, silmien kipu, hypovolemia, subduraalinen hematooma, sydämen vajaatoiminta, palpitaatio, nenäverenvuoto, vaskulaariset anomaliat, verisuonistohäiriöt, kalpeus, keuhkokuume, hengityselimistön häiriöt, keuhko-oireet, keuhkopussin oireet, kolekystiitti, maksavauriot, ikterus, kolestaattinen ikterus, meleena, oksentelu, laryngismi, tenesmi, riniitti, lisääntynyt ruokahalu, ientulehdus, herpes zoster, psoriaasi, furunkuloosi, kosketusihottuma, liiallinen talineritys, likenoidi dermatiitti, nivelulehdus, nivelten oireet, virtsaumpi, heikentynyt virtsaaminen, polyuria, nykturia, impotenssi, epänormaali virtsa, rintojen suureneminen, karsinoma, valoherkkyysoireet, kasvojen turvotus, pahoinvointi, virusinfektiot ja suurentunut vatsa.

Useimpien haittavaikutuksien esiintyvyys lisääntyi, kun annos oli suurempi kuin 300 mg/m²/vrk. Yleensä haittavaikutukset hävisivät ilman jälkitiloja, kun annosta pienennettiin tai lääkkeen antaminen lopetettiin. On kuitenkin muistettava, että yhteensä 810:stä beksaroteenilla hoidetusta potilaasta (mukaan lukien potilaat, joilla ei ollut pahanlaatuista kasvainta) kolmella esiintyi vakava haittavaikutus, joka johti kuolemaan (akuutti haimatulehdus, subduraalinen hematooma ja maksan vajaatoiminta). Näistä vain maksan vajaatoiminta esiintyi ihon T-solulyymfoomia sairastavalla potilaalla. Myöhemmin todettiin, ettei tämä tapaus liittynyt beksaroteeniin.

Hypotyreoosi ilmaantuu yleensä 4–8 viikkoa hoidon aloittamisesta. Hypotyreoosi voi olla oireeton, ja se vastaa tyroksiinihoitoon ja korjaantuu, kun lääkkeen käyttö lopetetaan.

Beksaroteenin haittavaikutusprofiili on erilainen kuin muilla suun kautta otettavilla, ei-retinoidi X-reseptori (RXR) -selektiivisillä retinoidilääkkeillä. Lähinnä RXR-sitoutumisesta johtuen beksaroteeni ei aiheuta yhtä todennäköisesti mukokutaanisia haittavaikutuksia tai kynsien ja hiusten häiriöitä, nivelkipuja ja lihaskipuja kuin muut retinoidilääkkeet. Näitä haittavaikutuksia on raportoitu usein retinoidihapporeseptoriin (RAR) sitoutuvilla lääkeaineilla.

Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Beksaroteenilla ei ole raportoitu kliinisiä yliannostustapauksia. Yliannostustapauksessa on annettava oireenmukaista hoitoa.

Kliinisissä tutkimuksissa on annettu jopa 1 000 mg/m²/vrk beksaroteeniannoksia ilman akuutteja toksisia vaikutuksia. Rotat sietivät yksittäisiä 1 500 mg/kg (9 000 mg/m²) annoksia ja koirat 720 mg/kg (14 400 mg/m²) annoksia ilman merkittävää toksisuutta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: muut antineoplastiset lääkeaineet, ATC-koodi: L01XF03.

Vaikutusmekanismi

Beksaroteeni on synteettinen yhdiste, jonka biologinen toiminta perustuu selektiiviseen kolmeen reseptoriin sitoutumiseen ja aktivaatioon: RXR- α , RXR- β , ja RXR- γ . Kun nämä reseptorit on aktivoitu, ne vaikuttavat transkriptioon, joka säätelee esimerkiksi solujen eriytymistä ja jakautumista, apoptoosia ja herkistymistä insuliinille. RXR- α -, RXR- β - ja RXR- γ -reseptorien kyky muodostaa heterodimeerejä erilaisten solujen toiminnan kannalta tärkeiden reseptorikumppanien kanssa osoittaa, että beksaroteenin biologiset toiminnot ovat moninaisemmat kuin RAR-reseptoreja aktivoivien yhdisteiden biologiset ominaisuudet.

Beksaroteeni estää *in vitro* hematopoieettista ja levyepiteelistä lähtöisin olevien kasvainsolulinjojen kasvua. Beksaroteeni aiheuttaa kasvainten pienenemistä joissakin eläinmalleissa ja estää tuumorin induktion toisissa eläinmalleissa *in vivo*. Beksaroteenin tarkkaa toimintamekanismia ihon T-solulymfooman (CTCL) hoidossa ei tunneta.

Kliininen teho ja turvallisuus

Beksaroteenikapseleita arvioitiin kliinisissä tutkimuksissa 193:lla ihon T-solulymfoomaa sairastavalla potilaalla, joista 93:lla oli pitkälle edennyt sairaus, johon aiempi systeeminen hoito ei ollut tehonnut. Yhteensä 61:tä potilasta hoidettiin aloitusannoksella 300 mg/m²/vrk. Näiden potilaiden joukossa yleinen vastetaso oli lääkärin kokonaisarvion mukaan 51 % (31/61) kliinisesti täydellisen vastetason ollessa 3 %. Vasteet määritettiin myös viiden eri kliinisen tekijän (pinta-ala, tulehduksellinen punoitus, läiskien kohoaminen, hilseily ja hypo-/hyperpigmentaatio) yhteisarvona, joissa otettiin huomioon myös kaikki ihon ulkopuoliset ilmentymät. Tämän yhdistelmäarvion mukaan yleinen vastetaso oli 31 % (19/61) kliinisesti täydellisen vastetason ollessa 7 % (4/61).

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Imeytymisen ja annoksen suhde: Valmisteen farmakokineettiset ominaisuudet olivat lineaariset 650 mg/m² annokseen saakka. Lopullisen eliminoitumisen puoliintumisajat olivat yleensä 1–3 tuntia. Kun valmistetta annettiin toistuvasti kerran vuorokaudessa kokonaisannoksen ollessa ≥ 230 mg/m², joillakin potilailla C_{max} ja AUC olivat pienemmät kuin vastaavat kerta-annoksen arvot. Näyttöä pitkäaikaisesta kumulaatiosta ei havaittu. Käytettäessä suositeltua aloitusannosta (300 mg/m²/vrk) beksaroteenin kerta-annoksen ja toistuvasti päivittäin annettujen annosten farmakokineettiset parametrit olivat samanlaiset.

Jakautuminen

Proteiinin sitoutuminen/leviäminen: Beksaroteeni sitoutuu voimakkaasti (> 99 %) plasman proteiineihin. Beksaroteenin kulkeutumista elimiin tai kudoksiin ei ole arvioitu.

Biotransformaatio

Metabolia: Beksaroteenin metaboliitteihin plasmassa kuuluvat 6- ja 7-hydroksibeksaroteeni ja 6- ja 7-okso-beksaroteeni. *In vitro* -tutkimukset antavat olettaa, että glukuronisaatio toimii metabolisena reittinä ja että sytokromi P450 3A4 on pääasiallinen sytokromi-P450-isoentsyymi, joka vastaa oksidatiivisten metaboliittien muodostumisesta. Metaboliitit vaikuttavat vain vähän beksaroteenin aiheuttamaan retinoidireseptorien aktivoitumisen farmakologiseen profiiliin. Tämä väite voidaan perustella metaboliittien *in vitro* -sitoutumisen perusteella ja retinoidireseptorin aktivoitumisprofiiliin sekä plasmasta mitattujen yksittäisten metaboliittien suhteellisten pitoisuuksien perusteella.

Eliminaatio

Erittyminen: Beksaroteeni tai sen metaboliitit eivät erity virtsaan merkittävässä määrin. Beksaroteenin arvioitu munuaispuhdistuma on alle 1 ml/min. Munuaiseryitys ei ole beksaroteenin merkittävä eliminoitumistie.

Muut erityisryhmät

Ikä

232:sta vähintään 65-vuotiaasta ja 343:sta alle 65-vuotiaasta potilaasta saatujen tietojen väestöfarmakokineettisen analyysin mukaan iällä ei ole tilastollisesti merkitsevää vaikutusta beksaroteenin farmakokinetiikkaan.

Paino ja sukupuoli

614 potilaasta, jotka painoivat 26–145 kg, saatujen tietojen väestöfarmakokineettisen analyysin mukaan beksaroteenin ilmeinen puhdistuma suurenee kehon painon suurentuessa. Sukupuolella ei ole tilastollisesti merkitsevää vaikutusta beksaroteenin farmakokinetiikkaan.

Rotu

540:stä kaukaasialaisesta ja 44:stä mustaihoisesta potilaasta saatujen tietojen väestöfarmakokineettisen analyysin mukaan beksaroteenin farmakokinetiikka on mustaihoisilla ja kaukaasialaisilla samankaltainen. Saatavissa ei ole riittävästi tietoja, jotta voitaisiin arvioida beksaroteenin farmakokinetiikan mahdollisia eroavaisuuksia muissa roduissa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Beksaroteeni ei ole genotoksista. Karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty. Hedelmällisyystutkimuksia ei ole tehty. Ei-sukukypsillä uroskoirilla tehdyssä tutkimuksessa havaittiin kuitenkin palautuvaa aspermatogeneesiä (28 päivän tutkimus) ja kivesten degeneroitumista (91 päivän tutkimus). Kun beksaroteenia annettiin kuuden kuukauden ajan sukukypsille koirille, kivesvaikutuksia ei esiintynyt. Hedelmällisyyteen kohdistuvien vaikutusten mahdollisuutta ei voida sulkea pois. Beksaroteeni oli (useimpien muiden retinoidien tapaan) teratogeeninen ja sikiötoksinen eläinkokeissa systeemisillä altistuksilla, jotka voidaan kliinisesti saavuttaa ihmisillä. Linssin posteriorisella alueella esiintyi palautumatonta kaihia rotilla ja koirilla annettaessa beksaroteenia systeemisillä altistuksilla, jotka voidaan kliinisesti saavuttaa ihmisillä. Tämän löydöksen etiologiaa ei tunneta. Beksaroteenin pitkäaikaisen antamisen ja kaihien välistä yhteyttä ihmisellä ei ole voitu sulkea pois.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

Polyeteeniglykoli 400
Polysorbaatti 20
Povidoni
Butyylihydroksianisoli

Kapselin kuori

Liivate
Sorbitoli, erityinen glyseriinisekoite (glyseriini, sorbitoli, sorbitolin anhydritit [1,4-sorbitaani],
mannitoli ja vesi)
Titaanidioksidi (E 171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Pidä purkki tiiviisti suljettuna.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

Suurtiheyspolyeteenistä valmistettu purkki, jossa on turvasuljin ja joka sisältää 100 kapselia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Amdipharm Limited
Temple Chambers
3 Burlington Road
Dublin 4
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

43938

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.10.2024

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 administreringsätt

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 Bexarotene Amdipharm -kapslar om 75 mg
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.

Pediatrik 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, reduktion 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 bexarotekonzentrationen inte påverkas av samtidig administrering av atorvastatin. Samtidig tillförsel av gemfibrozil leder emellertid till väsentliga öknings 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). Tyreoidaefunktionsvärden 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 iaktas 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 dosnivån. 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.

Pediatrik 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, itraconazol, 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 iakttagas vid kombination med CYP3A4-substrat som har snäv terapeutisk marginal dvs. immunsuppressiva medel (cyklosporin, takrolimus, sirolimus) samt cytotoxiska medel, som metaboliseras av CYP3A4, dvs. cyklofosfamid, etoposid, finasterid, ifosfamid, tamoxifen och vinkaalkaloider.

En populationsanalys av bexarotenkoncentrationer 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 bexarotenkoncentrationerna 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 bexarotenkoncentrationen 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 antikonnptionsmedel.

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 utslutas.

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 %), prurit (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 Koagulationsrubbnings Ökad koagulationstid ^{2,3} Anemi ¹ Trombocytopeni ³ Trombocytemi Eosinofili ¹ Leukocytos ² Lymfocytos

Endokrina systemet	Hypotyroidism	Sköldkörtelrubbing	Hypertyroidism
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
Magtarmkanalen		Kräkningar Diarré ^{1,3} Illamående ³ Anorexi ¹ Onormala leverfunktionsvärden Keilit ² Muntorrhet ^{2,3} Förstoppning Flatulens	Pankreatit ^{1,3} Leversvikt Gastrointestinal rubbing 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 administreringsstället	Smärta Huvudvärk Asteni	Allergisk reaktion Infektion Köldrysningar ¹ Magsmärta Ändrad hormonnivå ¹	Neoplasm Fever ^{1,2,3} Cellulit Parasitinfektion Slemhinnerubbing 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 gonadotropiskt luteiniseringshormon (GLH), viktnedgång, ökat alkaliskt fosfat, ökat kreatininfosfokinas, ökat lipas, hyperkalcemi, migrän, perifer neurit, parestesi, hypertoni, konfusion, oro/ångest, emotionell labilitet, somnolens, minskat libido, nervositet, nattblindhet, nystagmus, tårflödesrubbing, tinnitus, smakförändring, bröstsmärta, arytmier, perifer cirkulationsrubbing, allmänt ödem, hemoptys, dyspné, ökad hosta, sinusit, faryngit, dysfagi, munsår, muntorsk, stomatit, dyspepsi, törst, onormal avföring, eruktation, vesikulobullöst utslag, makulopapulöst utslag, benkrampar, hematuri, influensasyndrom, bäckensmärta och kroppsödor.

Enstaka observationer av följande har också rapporterats: benmärgsdepression, minskat protrombin, minskat gonadotropiskt luteiniseringshormon (GLH), ökat amylas, hyponatremi, hypokalemi, hyperurikemi, hypokolesterolemi, hypolipemi, hypomagnesemi, gångrubbing, stupor, cirkumoral

parestesi, onormala tankar, ögonsmärta, hypovolemi, subduralt hematom, 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 hematom 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 godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

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 fysiologin, 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

Bexarotenkapslar 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, placktjocklek, 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 råtta 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:

Polyetylen glykol 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 (polyetylen med hög täthet) och 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
Temple Chambers
3 Burlington Road
Dublin 4
Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

43938

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

21.10.2024