1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Targretin 75 mg Weichkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Kapsel enthält 75 mg Bexaroten.

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung: Sorbitol

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weichkapsel

Weißliche Kapsel, enthält eine flüssige Suspension, Aufdruck: “Targretin”.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Targretin dient zur Behandlung von Hautmanifestationen bei erwachsenen Patienten mit kutanem T-Zell-Lymphom (CTCL) im fortgeschrittenen Stadium, die auf mindestens eine systemische Behandlung nicht angesprochen haben.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Eine Bexaroten-Therapie sollte ausschließlich von Ärzten begonnen und durchgeführt werden, die Erfahrungen in der Behandlung von Patienten mit CTCL haben.

Dosierung

Die empfohlene Anfangsdosis liegt bei 300 mg/m^2/Tag. Die Berechnung der Anfangsdosis entsprechend der Körperoberfläche erfolgt wie folgt:

Tabelle 1 Empfohlene Anfangsdosis

Höhe der Anfangsdosis (300 mg/m^2/Tag)		Anzahl 75 mg Targretin Kapseln
Körperoberfläche (m^2)	Gesamte Tagesdosis (mg/Tag)	
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

Richtlinien zur Dosisanpassung:
Die 300 mg/m^2/Tag-Dosis kann auf 200 mg/m^2/Tag, dann auf 100 mg/m^2/Tag angepasst bzw. zeitweilig ausgesetzt werden, sofern die Toxizität dies erfordert. Wenn die Toxizität unter Kontrolle ist, können die Dosen wieder vorsichtig erhöht werden. Bei einer angemessenen klinischen Überwachung können sich bei einzelnen Patienten Vorteile durch Dosen von mehr als 300 mg/m^2/Tag einstellen. Höhere Dosen als 650 mg/m^2/Tag wurden noch nicht an Patienten mit CTCL geprüft. In klinischen Versuchen wurde Patienten mit CTCL Bexaroten für bis zu 118 Wochen verabreicht. Die Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, wie sich diese für den Patienten als nützlich erweist.

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Bexaroten bei Kindern (unter 18 Jahren) ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Ältere Patienten
Von der Gesamtzahl der an klinischen Studien teilnehmenden CTCL-Patienten waren 61% 60 Jahre alt oder älter, und 30% 70 Jahre alt oder älter. Zwischen den 70 Jahre alten oder älteren Patienten und jüngeren Patienten wurden keine Unterschiede hinsichtlich der Unbedenklichkeit beobachtet, dennoch kann eine erhöhte Empfindlichkeit auf Bexaroten bei manchen älteren Menschen nicht ausgeschlossen werden. Bei älteren Menschen sollte die Standarddosis angewendet werden.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion
Kontrollierte Studien an Patienten mit Niereninsuffizienz wurden nicht durchgeführt. Klinische pharmakokinetische Daten deuten darauf hin, dass die Ausscheidung von Bexaroten und seinen Metaboliten über den Urin einen untergeordneten Ausscheidungsweg darstellt. Bei allen untersuchten Patienten lag die geschätzte Ausscheidung von Bexaroten über die Nieren bei weniger als 1 ml/min. Angesichts der nur in begrenztem Ausmaß vorliegenden Daten, sollten Patienten mit Niereninsuffizienz im Verlauf der Bexaroten-Therapie sorgfältig überwacht werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Targretin Kapseln sollten einmal täglich oral zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden. Die Kapsel sollte nicht gekaut werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
Schwangerschaft und Stillzeit.
Frauen im gebärfähigen Alter ohne effektive empfängnisverhütende Maßnahmen.
Vorgeschichte einer Pankreatitis.
Unkontrollierte Hypercholesterinämie.
Unkontrollierte Hypertriglyceridämie.
Hypervitaminose A.
Unkontrollierte Schilddrüsenerkrankungen.
Leberinsuffizienz.
Bestehende systemische Infektion.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemeines
Targretin Kapseln sollten bei Patienten mit einer bekannten Überempfindlichkeit auf Retinoide mit Vorsicht eingesetzt werden. Es liegen keine Berichte von klinischen Fällen einer Kreuzreaktivität vor. Patienten, die Bexaroten erhalten, sollten kein Blut spenden. Butylhydroxyanisol (Ph.Eur.), ein in Targretin enthaltener Hilfsstoff, kann zu Reizungen der Schleimhäute führen. Die Kapseln müssen daher ganz geschluckt werden und dürfen nicht zerkaut werden.

Lipide
In klinischen Studien wurde Hyperlipidämie als eine der mit der Anwendung von Bexaroten verbundenen Wirkungen identifiziert. Es sollte ein Nüchternblutlipidtest (Triglyceride und Cholesterin) durchgeführt werden, bevor eine Behandlung mit Bexaroten begonnen wird und danach in wöchentlichen Abständen, bis die Lipidreaktion auf Bexaroten festgestellt wurde. Dies ist in der Regel innerhalb von zwei bis vier Wochen der Fall. Die Bestimmung der Werte sollte danach in nicht geringeren Abständen als in monatlichen Intervallen erfolgen. Die Triglyceridwerte bei nüchternem Magen sollten nach angemessener Behandlung vor Beginn der Bexaroten-Therapie normal bzw. normalisiert sein. Es sollte sorgfältig darauf geachtet werden, dass die Triglyceridwerte unter 4.52 mmol/l gehalten werden, um das Risiko klinischer Folgeerscheinungen zu reduzieren. Für den Fall, dass die Triglyceridwerte bei nüchternem Magen erhöht sind oder im Verlauf der Behandlung steigen, wird der Einsatz einer antilipämischen Therapie und, falls erforderlich, eine Reduktion der Dosis (von 300 mg/m^2/Tag Bexaroten auf 200 mg/m^2/Tag, und, wenn nötig, auf 100 mg/m^2/Tag), bzw. ein Abbruch der Behandlung empfohlen. Untersuchungsergebnisse aus klinischen Studien deuten darauf hin, dass die Bexaroten-Konzentration durch eine begleitende Gabe von Atorvastatin nicht beeinflusst wurde. Eine begleitende Gabe von Gemfibrozil führte jedoch zu einem wesentlichen Anstieg der Bexaroten-Konzentration im Plasma. Aus diesem Grund wird eine begleitende Verabreichung von Gemfibrozil mit Bexaroten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5). Erhöhte Serum-Cholesterinwerte sollten entsprechend der derzeitigen medizinischen Praxis behandelt werden.

Pankreatitis
In Berichten von klinischen Studien wird eine akute Pankreatitis mit erhöhten Serum-Triglyceridwerten bei nüchternem Magen in Verbindung gebracht. Patienten mit CTCL, die Risikofaktoren für eine Pankreatitis aufweisen (z. B. frühere Pankreatitisepisoden, unkontrollierte Hyperlipidämie, übermäßiger Alkoholkonsum, unkontrollierter Diabetes mellitus, Erkrankungen des Gallengangs sowie Arzneimittel , die zu einer Erhöhung der Triglyceridwerte führen bzw. die mit einer Pankreastoxizität assoziiert werden) sollten nicht mit Bexaroten behandelt werden, es sei denn, die potentiellen Vorteile überwiegen die Risiken.

Abnormalitäten des Leberfunktionstests (LFT)
Es liegen Berichte über erhöhte LFT vor, die mit dem Einsatz von Bexaroten in Verbindung gebracht werden. Auf der Grundlage von Daten aus laufenden klinischen Versuchen kann festgestellt werden, dass sich erhöhte LFT bei 80% aller Patienten nach Herabsetzung der Dosis bzw. Abbruch der Behandlung innerhalb von einem Monat normalisierten. Es muss eine Bestimmung des Baseline-LFT vorgenommen werden; danach müssen LFT während des ersten Monats in wöchentlichen und danach in monatlichen Abständen überwacht werden. Wenn die Testergebnisse mehr als das Dreifache der Obergrenze der Normalwerte für SGOT/AST, SGPT/ALT oder Bilirubin erreichen, sollte ein Aussetzen bzw. ein Abbruch der Behandlung mit Bexaroten in Betracht gezogen werden.

Änderungen des Schilddrüsenfunktionstests
Bei Patienten, die mit Bexaroten behandelt wurden, wurden Änderungen der Schilddrüsenfunktionstests beobachtet, die am häufigsten als reversible Reduktion der Schilddrüsenhormon- (Gesamtthyroxin [Gesamt-T_4]) und der Thyreotropinwerte (TSH) festgestellt wurden. Die Schilddrüsenfunktion sollte vor und mindestens einmal monatlich während einer Behandlung überprüft werden. Zusätzliche Funktionstests sind bei Symptomen einer Hypothyreose angezeigt. Bei Patienten mit einer symptomatischen Hypothyreose im Verlauf einer Bexaroten-Therapie führte die zusätzliche Gabe von Schilddrüsenhormonen zum Verschwinden der Symptome.

Leukopenie
In klinischen Studien wird von einem Zusammenhang zwischen Leukopenie und einer Bexaroten-Therapie berichtet. Die Mehrheit der Fälle konnte durch eine Reduktion der Dosis oder durch einen Abbruch der Behandlung erfolgreich behandelt werden. Eine Be-

stimmung der Leukozytenzahlen zusammen mit einem Differentialblutbild sollte vor Beginn der Behandlung (Baseline), danach wöchentlich während des ersten Monats und anschließend monatlich erfolgen.

Anämie
In klinischen Studien wird von einem Zusammenhang zwischen Anämie und einer Bexaroten-Therapie berichtet. Eine Bestimmung des Hämoglobins muss vor Beginn der Behandlung (Baseline), danach wöchentlich während des ersten Monats und anschließend monatlich erfolgen. Ein Hämoglobinabfall sollte entsprechend der derzeitigen medizinischen Praxis behandelt werden.

Psychatrische Erkrankungen
Bei Patienten, die mit systemischen Retinoiden einschließlich Bexaroten behandelt wurden, wurden Depressionen, Verschlimmerung bestehender Depressionen, Angstzustände und Stimmungsänderungen berichtet. Besondere Aufmerksamkeit ist bei Patienten mit einer Depression in der Anamnese geboten. Patienten müssen auf Anzeichen einer Depression überwacht und wenn nötig einer angemessenen Behandlung zugeführt werden. Die Achtsamkeit von Angehörigen und Freunden kann hilfreich sein, um eine Verschlechterung der psychischen Verfassung wahrzunehmen.

Linsentrübungen
Bei manchen Patienten wurden nach einer Behandlung mit Bexaroten vorher unbemerkte Linsentrübungen bzw. Änderungen einer bereits existierenden und nicht mit der Behandlungsdauer oder der eingesetzten Arzneimitteldosis verbundenen Linsentrübung festgestellt. Aufgrund des häufigen Auftretens und der natürlichen Auftretenshäufigkeit des Altersstars bei dieser an den klinischen Prüfungen beteiligten Patientengruppe wurde kein offensichtlicher Zusammenhang zwischen der Auftretenshäufigkeit von Linsentrübungen und der Gabe von Bexaroten festgestellt. Dennoch werden nachteilige Auswirkungen einer langfristigen Behandlung mit Bexaroten auf die Bildung von Linsentrübungen beim Menschen nicht ausgeschlossen. Patienten, die mit Bexaroten behandelt werden und Probleme mit den Augen bekommen, sollten einer angemessenen Augenuntersuchung unterzogen werden.

Zusätzliche Vitamin A-Gaben
Da es sich bei Bexaroten um ein Vitamin A-Derivat handelt, sollten Patienten angewiesen werden, eine zusätzliche Vitamin A-Zufuhr auf ≤15.000 I.E./Tag zu begrenzen, um potentielle kumulative toxische Wirkungen zu vermeiden.

Patienten mit Diabetes mellitus
Bei der Gabe von Bexaroten an Patienten, die Insulin, Mittel zur Verbesserung der Insulinsekretion (z. B. Sulfonylharnstoffe) oder der Insulin-Wirksamkeit (z. B. Thiazolidindione) einsetzen, ist Vorsicht geboten. Auf der Grundlage des bekannten Wirkungsmechanismus kann Bexaroten potentiell zu einer Wirkungssteigerung dieser Mittel und damit zu einer Hypoglykämie führen. Berichte zu einer mit dem Einsatz von Bexaroten als Monotherapie verbundenen Hypoglykämie liegen nicht vor.

Photosensibilität
Die Anwendung einiger Retinoide wird mit Photosensibilität in Verbindung gebracht. Patienten sollten darauf hingewiesen werden, Sonnenlicht und Bestrahlungen mit ultraviolettem Licht (Solarium) während der Bexaroten Therapie zu vermeiden, da *in vitro*-Daten darauf hinweisen, dass Bexaroten einen photosensibilisierenden Effekt ausüben kann.

Orale Empfängnisverhütungsmittel
Bexaroten kann möglicherweise die Wirksamkeit hormoneller Empfängnisverhütungsmittel durch eine Induktion metabolischer Enzyme herabsetzen. Wird daher die Behandlung einer Frau im gebärfähigen Alter mit Bexaroten in Erwägung gezogen, muss auf einer zuverlässigen nicht-hormonellen Form der Empfängnisverhütung bestanden werden, da Bexaroten zu einer therapeutischen Klasse zählt, für die ein hohes Missbildungsrisiko besteht.

Kinder und Jugendliche
Targretin wird für Kinder (unter 18 Jahren) nicht empfohlen.

Targretin enthält geringe Mengen an Sorbitol. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz sollten Targretin nicht einnehmen/anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkungen anderer Substanzen auf Bexaroten
Kontrollierte Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen mit Bexaroten wurden bisher nicht durchgeführt. Bexaroten wird wie Ketoconazol, Itraconazol, Proteasehemmer, Clarithromycin und Erythromycin durch Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) abgebaut. Die gleichzeitige Anwendung mit diesen CYP3A4-Substraten kann zu einer Erhöhung der Bexaroten-Plasmakonzentrationen führen. CYP3A4-induzierende Wirkstoffe, wie z.B. Rifampicin, Phenytoin, Dexamethason oder Phenobarbital können die Bexaroten-Konzentrationen im Plasma hingegen reduzieren.

Vorsicht ist angeraten bei Kombination mit CYP3A4-Substraten mit geringer therapeutischer Breite, nämlich Immunsuppressiva (Ciclosporin, Tacrolimus, Sirolimus) und durch CYP3A4 metabolisierten Zytostatika, also Cyclophosphamid, Etoposid, Finasterid, Ifosfamid, Tamoxifen und Vinca-Alkaloiden.

Eine statistische Gesamtanalyse der Bexaroten-Konzentrationen bei Patienten mit CTCL deutet darauf hin, dass eine begleitende Gabe von Gemfibrozil zu einem wesentlichen Anstieg der Bexaroten-Konzentration im Plasma führen kann. Der Mechanismus dieser Wechselwirkung ist unbekannt. Unter ähnlichen Bedingungen war die Bexaroten-Konzentration durch eine gleichzeitige Gabe von Atorvastatin oder Levothyroxin unbeeinflusst. Die gleichzeitige Anwendung von Gemfibrozil zusammen mit Bexaroten wird nicht empfohlen.

Wirkung von Bexaroten auf andere Mittel
Es gibt Hinweise auf eine mögliche CYP3A4-Induktion durch Bexaroten. Aus diesem Grunde ist eine Selbstinduktion des eigenen Metabolismus, insbesondere bei Dosierungen über 300 mg/m^2/Tag, nicht auszuschließen. Die Plasmakonzentrationen anderer durch CYP3A4 metabolisierter Substanzen, wie z. B. von Tamoxifen, können ebenfalls vermindert sein. Bexaroten kann zum Beispiel die Wirksamkeit von oralen Empfängnisverhütungsmitteln herabsetzen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).

Bexaroten kann potentiell die Wirkung von Insulin, von Wirkstoffen, welche die Insulinsekretion erhöhen (z.B. Sulfonylharnstoffe), oder von Insulin-Sensitizern (z.B. Thiazolidindion) verstärken, was zu einer Hypoglykämie führen kann (siehe Abschnitt 4.4).

Auswirkungen auf Laboruntersuchungen
CA125-Testwerte bei Patienten mit Ovarialkarzinom können im Verlauf einer Behandlung mit Bexaroten ausgeprägter ausfallen.

Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln
In allen klinischen Versuchen wurden Patienten angewiesen, Targretin Kapseln mit oder direkt nach einer Mahlzeit einzunehmen. In einer klinischen Studie lagen die Werte des Plasma-Bexaroten-AUC und die C_{max} –Werte nach der Verabreichung einer fetthaltigen Mahlzeit wesentlich höher als im Vergleich zu der Verabreichung einer Glukoselösung. Da die Unbedenklichkeits - und Wirksamkeitsdaten aus klinischen Versuchen auf der Anwendung zusammen mit Nahrungsmitteln basieren, wird empfohlen, Targretin Kapseln zusammen mit einer Mahlzeit einzunehmen.

Da die Metabolisierung von Bexaroten CYP3A4-abhängig ist, führt die gleichzeitige Einnahme von Grapefruitsaft möglicherweise zu einer Erhöhung der Bexaroten-Plasmakonzentrationen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Bexaroten bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt. Auf der Grundlage von Vergleichen der Bexaroten-Exposition bei Tieren und beim Menschen konnte für die Teratogenität beim Menschen kein Sicherheitsspielraum aufgezeigt werden (siehe Abschnitt 5.3). Targretin ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Wird dieses Mittel unfreiwilligerweise während der Schwangerschaft eingenommen oder wird eine Patientin während der Einnahme dieses Arzneimittels schwanger, sollte die Patientin über die potentiellen Gefahren für den Fötus in Kenntnis gesetzt werden.

Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen
Frauen im gebärfähigen Alter müssen bei Einsatz von Bexaroten auf ausreichende empfängnisverhütende Maßnahmen achten. Innerhalb einer Woche vor Beginn der Bexaroten-Therapie sollte ein negativer, empfindlicher Schwangerschaftstest (z. B. Serum Beta-Humanchoriongonadotropin, Beta-HCG) vorliegen. Vom Zeitpunkt des negativen Schwangerschaftstests bis zum Beginn der Therapie, im Verlauf der Behandlung und für mindestens einen Monat nach Absetzen der Therapie ist eine effektive Empfängnisverhütung zu praktizieren. Hierzu wird empfohlen, zwei zuverlässige Empfängnisverhütungsmethoden gleichzeitig anzuwenden. Durch eine mögliche Induktion metabolischer Enzyme könnte die Wirksamkeit hormoneller Kontrazeptiva reduziert werden (siehe Abschnitt 4.5). Ein nicht-hormonelles Verfahren zur Empfängnisverhütung ist daher vorzuziehen. Männliche Patienten mit sexuellen Partnerinnen, die schwanger sind, möglicherweise schwanger sind oder möglicherweise schwanger werden, müssen im Verlauf der Anwendung von Bexaroten und für mindestens einen Monat nach der letzten Dosis beim Geschlechtsverkehr Kondome benutzen.

Stillzeit
Es ist nicht bekannt, ob Bexaroten in die Muttermilch übergeht. Stillende Mütter sollten Bexaroten nicht verwenden.

Fertilität
Es gibt keine Daten über die Auswirkung von Bexaroten auf die Fertilität beim Menschen. Es wurden Wirkungen bei männlichen Hunden dokumentiert (siehe Abschnitt 5.3). Auswirkungen auf die Fertilität können nicht ausgeschlossen werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Es ist jedoch von Schwindelgefühlen und Sehstörungen im Zusammenhang mit der Einnahme von Targretin berichtet worden. Patienten, bei denen im Verlauf der Behandlung Schwindelgefühle oder Sehschwierigkeiten auftreten, dürfen kein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Bexaroten wurde in klinischen Studien an 193 Patienten mit CTCL, die Bexaroten für bis zu 118 Wochen erhielten und an 420 Tumorpatienten ohne CTCL in anderen Studien untersucht.

Zu den am häufigsten von 109 CTCL-Patienten bei einer empfohlenen Anfangsdosis von 300 mg/m2/Tag berichteten Nebenwirkungen zählten Hyperlipämie (in erster Linie erhöhte Triglyceride) (74%), Hypothyreose (29%), Hypercholesterinämie (28%), Kopfschmerzen (27%), Leukopenie (20%), Pruritus (20%), Asthenie (19%), Hautausschlag (16%), exfoliative Dermatitis (15%) und Schmerzen (12%).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgenden arzneimittelbezogenen Nebenwirkungen traten bei klinischen Studien von Patienten mit CTCL auf (n = 109), die mit einer empfohlenen Anfangsdosis von 300 mg/m^2/Tag behandelt wurden. Die Häufigkeit der Nebenwirkungen wird als sehr häufig (>1/10), häufig (>1/100, <1/10), gelegentlich (>1/1.000, <1/100), selten (>1/10.000, <1/1.000) und sehr selten (<1/10.000) klassifiziert.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 2 Nebenwirkungen, die bei Patienten in klinischen Studien berichtet wurden

Systemorganklasse (MedDRA-Terminologie*)	**Sehr häufig**	**Häufig**	**Gelegentlich**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Leukopenie	lymphomähnliche Reaktionen Lymphadenopathie hypochrome Anämie[1,2,3]	Blutdyskrasie Purpura Koagulationsstörungen erhöhte Koagulationszeit[2,3] Anämie[1] Thrombozytopenie[3] Thrombozythämie Eosinophilie[1] Leukozytose[2] Lymphozytose
Endokrine Erkrankungen	Hypothyreose	Störungen der Schilddrüsenfunktion	Hyperthyreose
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hyperlipämie Hypercholesterinämie	Gewichtszunahme erhöhte GOT erhöhte GPT erhöhte Laktatdehydrogenase erhöhtes Kreatinin Hypoproteinämie	Gicht Bilirubinämie[1,3] erhöhte Blutharnstoffwerte[1] herabgesetztes HDL
Erkrankungen des Nervensystems		Schwindelgefühl Hypästhesie Schlaflosigkeit	Ataxie Neuropathie Gleichgewichtsstörung Hyperästhesie Depression[1,2,3] Erregung
Augenerkrankungen		Trockene Augen Augenstörungen	Spezifische Linsentrübung[1,2,3] Amblyopie[3] Gesichtsfeldausfall Hornhautverletzung abnormales Sehrvermögen[1,2,3] Blepharitis Bindehautentzündung[3]
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Taubheit	Ohrenstörungen
Herzerkrankungen			Tachykardie
Gefäßerkrankungen		Peripheres Ödem	Hämorrhaghien Bluthochdruck Ödem[3] Vasodilatation[1,2,3] Krampfadern
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Erbrechen Diarrhoe[1,3] Übelkeit[3] Anorexie[1] abnormale Leberfunktionstests Cheilitis[2] trockener Mund[2,3] Verstopfung Blähungen	Pankreatitis[1,3] Leberversagen gastrointestinale Störungen[1]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	exfoliative Dermatitis Pruritus Hautausschlag	Hautulzera Alopezie[1] Hypertrophie der Haut Hautknötchen	seröse Wundabsonderungen[1] Herpes Simplex Pustulöser Ausschlag Hautverfärbung[3]

Systemorganklasse (MedDRA-Terminologie*)	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
		Akne Schwitzen Trockene Haut[2,3] Hautstörungen	Haarstörungen[1] Nagelstörungen[1,3]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Knochenschmerzen Arthralgie Myalgie	Myasthenie[1]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Albuminurie[1,3] abnormale Nierenfunktion
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schmerzen Kopfschmerzen Asthänie	allergische Reaktionen Infektionen Schüttelfrost[1] Bauchschmerzen Veränderter Hormonspiegel[1]	Neoplasma Fieber[1,2,3] Cellulitis Parasiteninfektionen Schleimhauterkrankung[3] Rückenschmerzen[1,2,3] Abnormale Laborergebnisse

1: Nebenwirkungen mit erhöhter Häufigkeit festgestellt, wenn Bexaroten mit einer Dosis von >300 mg/m^2/Tag verabreicht wurde
2: Nebenwirkungen mit erhöhter Häufigkeit festgestellt, wenn Bexaroten mit einer Dosis von 300 mg/m^2/Tag an Tumorpatienten ohne CTCL verabreicht wurde.
3: Nebenwirkungen mit erhöhter Häufigkeit festgestellt, wenn Bexaroten mit einer Dosis von >300 mg/m^2/Tag (im Vergleich zur Verabreichung einer Dosis von 300 mg/m^2/Tag an Patienten mit CTCL) an Tumorpatienten ohne CTCL verabreicht wurde.

Zusätzliche Nebenwirkungen wurden bei Einnahme außerhalb der empfohlenen Dosis und Indikation (d. h. Einnahme bei CTCL mit Anfangsdosis >300 mg/m^2/Tag oder bei Tumorindikationen ohne CTCL) beobachtet:

Neu beobachtete Nebenwirkungen
Ekchymose, Petechien, abnormale Leukozyten, herabgesetztes Thromboplastin, abnormale Erythrozyten, Dehydratation, erhöhtes gonadotropes Luteinisierungshormon, Gewichtsverlust, erhöhte alkalische Phosphatase, erhöhte Kreatininphosphokinase, erhöhte Lipase, Hyperkalzämie, Migräne, periphere Neuritis, Parästhesie, Hypertonie, Verwirrung, Angstzustände, emotionale Labilität, Schläfrigkeit, herabgesetzte Libido, Nervosität, Nachtblindheit, Nystagmus, Tränenflussstörungen, Tinnitus, Geschmackssinnstörung, Brustschmerzen, Arrhythmie, periphere Gefäßstörungen, allgemeines Ödem, Hämoptyse, Dyspnoe, verstärkter Hustenreiz, Sinusitis, Pharyngitis, Dysphagie, Mundulzerierungen, orale Moniliasis, Stomatitis, Dyspepsie, Durst, abnormaler Stuhl, Aufstoßen, vesikobullöser Ausschlag, makulopapulärer Ausschlag, Beinkrämpfe, Hämaturie, Grippesyndrom, Beckenschmerzen und Körpergeruch.

Vereinzelte Berichte der folgenden Nebenwirkungen liegen vor: Knochenmarksdepressionen, herabgesetztes Prothrombin, herabgesetztes gonadotropes Luteinisierungshormon, erhöhte Amylase, Hyponatriämie, Hypokaliämie, Hyperurikämie, Hypocholesterinämie, Hypolipämie, Hypomagnesiämie, abnormaler Gang, Stupor, zirkumorale Parästhesie, abnormales Denken, Augenschmerzen, Hypovolämie, Subduralhämatom, kongestive Herzinsuffizienz, Palpitation, Epistaxis, Gefäßanomalien, Gefäßstörungen, Blässe, Pneumonie, Erkrankungen der Atemwege, Lungenerkrankungen, Brustfellerkrankungen, Cholezystitis, Leberschäden, Ikterus, Cholestaseikterus, Teerstuhl, Erbrechen, Laryngismus, Tenesmus, Rhinitis, erhöhter Appetit, Gingivitis, Herpes zoster, Psoriasis, Furunkulose, Kontaktdermatitis, Seborrhoe, flechtenähnliche Dermatitis, Arthritis, Gelenkerkrankungen, Urinretention, gestörtes Harnlassen, Polyurie, Nykturie, Impotenz, Urinabnormalitäten, Brustvergrößerung, Karzinom, photosensible Reaktionen, Gesichtsödem, Unwohlsein, Virusinfektionen, geschwollenes Abdomen.

Die Mehrheit der Nebenwirkungen wurde mit steigender Häufigkeit bei höheren Dosen als 300 mg/m^2/Tag beobachtet. Diese Nebenwirkungen verschwanden in der Regel ohne Folgeerscheinungen bei Reduktion der Dosis oder nach Abbrechen der Therapie. Von der Gesamtzahl der 810 Patienten einschließlich derer ohne bösartigen Tumor, die mit Bexaroten behandelt worden waren, erlitten jedoch 3 schwerwiegende Nebenwirkungen mit tödlichem Ausgang (akute Pankreatitis, subdurales Hämatom und Leberversagen). Von diesen drei Nebenwirkungen war das Leberversagen die einzige Nebenwirkung, die bei einem CTCL-Patienten auftrat. In einer nachfolgenden Untersuchung konnte festgestellt werden, dass das Leberversagen nicht auf Bexaroten zurückzuführen war.

Hypothyreose tritt im Allgemeinen 4-8 Wochen nach Beginn der Therapie auf. Diese Störung kann asymptomatisch sein, spricht auf eine Behandlung mit Thyroxin an und klingt nach Absetzen des Arzneimittels ab.

Bexaroten weist im Vergleich zu anderen oralen, nicht-retinoiden X-Rezeptor (RXR)-selektiven Retinoidarzneimitteln ein unterschiedliches Nebenwirkungsprofil auf. Aufgrund seiner primär RXR-bindenden Aktivität ist es weniger wahrscheinlich, dass Bexaroten zu Vergiftungserscheinungen der Schleimhäute, Nägel und Haare, zu Arthralgien und Myalgien führt, deren Auftreten häufig mit RAR-bindenden Arzneimitteln einhergeht.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das (siehe unten) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Deutschland
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: http://www.bfarm.de

4.9 Überdosierung

Klinische Erfahrungen mit einer Überdosis an Targretin liegen nicht vor. Eine etwaige Überdosis sollte unter besonderer Berücksichtigung der Anzeichen und Symptome des Patienten behandelt werden.

In klinischen Studien wurden Bexaroten-Dosen von bis zu 1000 mg/m^2/Tag ohne akute toxische Wirkung verabreicht. Einzeldosen von 1500 mg/kg (9000 mg/m^2) und 720 mg/kg (14400 mg/m^2) wurden von Ratten bzw. Hunden ohne signifikante Anzeichen von Vergiftungserscheinungen toleriert.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: andere antineoplastische Mittel, ATC-Code: L01XF03

Wirkmechanismus
Bexaroten ist eine synthetische Verbindung, die ihre biologische Wirkungsweise durch selektive Bindung und Aktivierung der drei RXR - α, β, und γ - entfaltet. Nach der Aktivierung fungieren diese Rezeptoren als Transkriptionsfaktoren, die Prozesse wie Zelldifferenzierung und –proliferation, Apoptose und Insulinsensibilisierung regulieren. Die Fähigkeit der RXR zur Bildung von Heterodimeren mit verschiedenen Rezeptorpartnern, die für die Zellfunktion und in der Physiologie von Bedeutung sind, deutet darauf hin, dass die biologischen Aktivitäten von Bexaroten vielfältiger als die von Verbindungen sind, die die RAR aktivieren.

In vitro hemmt Bexaroten das Wachstum von Tumorzelllinien, die von hämatopoetischen oder von Plattenepithelzellen abstammen. In Tierversuchen führte Bexaroten in vivo zu einer Tumorregression bzw. verhinderte eine Tumorbildung. Der genaue Wirkungsmechanismus von Bexaroten bei der Behandlung von T-Zell-Lymphomen der Haut (CTCL) ist jedoch unbekannt.

Klinische Ergebnisse
Die Behandlung mit Bexaroten Kapseln wurde in klinischen Studien mit 193 CTCL-Patienten untersucht. 93 dieser Patienten befanden sich in einem fortgeschrittenen Stadium der Krankheit, die durch eine vorhergehende systemische Behandlung nicht beeinflusst werden konnte. Bei den 61 Patienten, die mit einer Anfangsdosis von 300 mg/m^2/Tag behandelt worden waren, sprachen einer globalen Beurteilung des Arztes zufolge 51% (31/61) auf die Behandlung an. Die klinische vollständige Ansprechrate lag bei 3%. Das Ansprechen wurde darüber hinaus durch eine zusammengesetzte Bewertungsskala von fünf klinischen Anzeichen (Oberfläche, Erythem, Erhöhung der Plaques, Schuppung und Hypo-/Hyperpigmentierung), durch die auch alle extrakutanen CTCL-Manifestationen in Betracht gezogen wurden, bestimmt. Die Gesamtansprechrate dieser zusammengesetzten Beurteilung zufolge lag bei 31% (19/61), die klinische vollständige Ansprechrate bei 7% (4/61).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Resorption /Dosisabhängigkeit: Die Pharmakokinetik verlief bis zu einer Dosis von 650 mg/m^2 linear. Die Eliminationshalbwertzeiten lagen im Allgemeinen zwischen einer und drei Stunden. Nach einer einmal täglichen Wiederholung der Dosisverabreichung in Höhe von ≥ 230 mg/m^2, lagen C_{max} und AUC bei manchen Patienten niedriger als bei den jeweiligen Werten für die Einzeldosis. Anzeichen einer längerfristigen Akkumulierung konnten nicht beobachtet werden. Bei der empfohlenen anfänglichen Tagesdosis (300 mg/m^2), bei der Einzeldosis und bei der wiederholten Tagesdosis waren die pharmakokinetischen Parameter von Bexaroten ähnlich.

Verteilung
Proteinbindung/Verteilung: Bexaroten wird in hohem Maße (>99%) an Plasmaproteine gebunden. Die Aufnahme von Bexaroten durch Organe oder Gewebe wurde nicht untersucht.

Biotransformation
Metabolismus: Zu den Bexaroten-Metaboliten im Plasma gehören 6- und 7-Hydroxy-Bexaroten und 6- und 7-Oxo-Bexaroten. *In vitro*-Studien legen den Schluss nahe, dass die Glucuronidierung einen möglichen Stoffwechselweg darstellt, und dass Cytochrom P450 3A4 das wichtigste, für die Bildung der oxidativen Metaboliten verantwortliche Cytochrom P450 ist. Auf der Grundlage der *in vitro*-Bindung und des Retinoidrezeptor-Aktivierungsprofils der Metaboliten sowie der relativen Mengen individueller Metaboliten im Plasma, haben die Metaboliten nur wenig Wirkung auf das pharmakologische Profil der Retinoidrezeptor-Aktivierung durch Bexaroten.

Elimination
Exkretion: Weder Bexaroten noch dessen Metabolite werden in nennenswerten Mengen im Urin ausgeschieden. Die geschätzte Nieren-Clearance von Bexaroten liegt bei weniger als 1 ml/min. Die Exkretion über die Nieren ist für Bexaroten kein signifikanter Ausscheidungsweg.

Pharmakokinetik spezieller Populationen
Alter: Auf Grundlage einer pharmakokinetischen Populationsanalyse der Daten von 232 Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren und 343 Patienten < 65 Jahre hat das Alter keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Bexaroten.

Körpergewicht und Geschlecht: Auf Grundlage einer pharmakokinetischen Populationsanalyse der Daten von 614 Patienten mit einem Körpergewicht von 26 bis 145 kg erhöht sich die scheinbare Clearance von Bexaroten mit steigendem Körpergewicht. Das Geschlecht hat keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Bexaroten.

Ethnische Zugehörigkeit: Auf Grundlage einer pharmakokinetische Populationsanalyse der Daten von 540 kaukasischen Patienten und 44 Patienten mit schwarzer Hautfarbe ist die Pharmakokinetik von Bexaroten bei diesen beiden Patientengruppen ähnlich. Zur Beurteilung der potentiellen Unterschiede in der Pharmakokinetik von Bexaroten bei anderen ethnischen Gruppen liegen keine ausreichenden Daten vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bexaroten hat keine genotoxischen Eigenschaften. Karzinogenitätsstudien wurden nicht durchgeführt. Auch Fertilitätsstudien wurden nicht durchgeführt, dennoch wurden bei nicht geschlechtsreifen männlichen Hunden eine reversible Aspermatogenese (28-Tage-Studie) und eine Degenerierung der Hoden (91-Tage-Studie) beobachtet. Als Bexaroten für sechs Monate an nicht geschlechtsreife Hunde verfüttert wurde, konnten keine Auswirkungen auf die Hoden beobachtet werden. Auswirkungen auf die Fertilität können nicht ausgeschlossen werden. Wie die meisten Retinoide besitzt auch Bexaroten im Tierversuch embryotoxische und teratogene Eigenschaften bei systemischen Expositionen, die auch mit klinischen Dosierungen beim Menschen erreicht werden können. Bei mit Bexaroten behandelten Hunden und Ratten treten irreversible Linsentrübungen mit Beteiligung der posterioren Linsenbereiche unter denselben systemischen Expositionen auf, die auch mit klinischen Dosierungen beim Menschen erreicht werden können. Die Ätiologie dieser Ergebnisse ist unbekannt. Eine gegenteilige Wirkung einer langfristigen Bexaroten-Behandlung auf die Ausbildung von Linsentrübungen beim Menschen wird nicht ausgeschlossen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt:
Macrogol
Polysorbat 20
Povidon
Butylhydroxyanisol (Ph.Eur.)

Kapselhülle:
Gelatine
Sorbitol-Spezialglycerolmischung (Glycerol, Sorbitol, Sorbitolanhydrid (1,4-Sorbitan), Mannitol (Ph.Eur.) und Wasser)
Titandioxid (E171)
Druckertinte (SDA 35A Alkohol (Ethanol und Ethylacetat), Propylenglycol (E 1520), Eisen(II,III)-oxid (E 172), Polyvinylacetatphthalat, gereinigtes Wasser, Isopropylalkohol, Macrogol 400, Ammoniumhydroxid 28 %)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 ^{o}C lagern.
Flasche fest verschlossen halten.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Polyethylenflaschen mit hoher Dichte und kindersicheren Verschlüssen mit einem Inhalt von 100 Kapseln

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

H.A.C. Pharma
Péricentre 2

43 Avenue de la Côte de Nacre
14000 Caen
Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/01/178/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 29. März 2001
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 24. April 2006

10. STAND DER INFORMATION

August 2025
Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu/ verfügbar.