

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Targretin 75 mg capsule molli

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula contiene 75 mg di bexarotene.

Eccipiente(i) con effetti noti: sorbitolo.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula molle.

Le capsule sono di colore biancastro, contengono una sospensione liquida e hanno impresso il nome "Targretin".

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Targretin è indicato nel trattamento delle manifestazioni cutanee nei pazienti adulti con linfoma cutaneo a cellule T (CTCL) di grado avanzato, refrattari ad almeno un trattamento sistemico precedente.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia con bexarotene deve essere iniziata e proseguita solo da medici esperti nel trattamento di pazienti affetti da linfoma cutaneo a cellule T.

#### Posologia

La dose giornaliera iniziale consigliata è di 300 mg/m<sup>2</sup>/die. La dose iniziale viene calcolata in base alla superficie corporea come segue:

**Tabella 1 Dose iniziale raccomandata**

Dose iniziale (300 mg/m <sup>2</sup> /di)		Numero di capsule di Targretin da 75 mg
Superficie corporea (m <sup>2</sup> )	Dose giornaliera totale (mg/di)	
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

#### *Indicazioni per la modifica della dose*

La dose 300 mg/m<sup>2</sup>/di può essere aggiustata a 200 mg/m<sup>2</sup>/di e poi a 100 mg/m<sup>2</sup>/di, oppure temporaneamente sospesa, se la tossicità lo rende necessario. Quando la tossicità è sotto controllo, si può di nuovo cautamente aumentare la dose. Con un appropriato monitoraggio clinico, alcuni pazienti possono trarre beneficio da dosi superiori a 300 mg/m<sup>2</sup>/di. Dosi superiori a 650 mg/m<sup>2</sup>/di non sono state valutate in pazienti con linfoma cutaneo a cellule T. Negli studi clinici, il bexarotene è stato

somministrato per un periodo di 118 settimane ai pazienti con linfoma cutaneo a cellule T. La terapia va continuata finché il paziente ne trae beneficio.

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza clinica e l'efficacia di bexarotene nei bambini (di età inferiore ai 18 anni) non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

#### *Pazienti anziani*

Negli studi clinici il 61% dei pazienti con linfoma cutaneo a cellule T aveva 60 anni o più, mentre il 30% aveva 70 anni o più. In generale, non si è osservata alcuna differenza nei dati relativi alla sicurezza tra i pazienti di età pari o superiore a 70 anni e i pazienti più giovani, ma non si può escludere una maggiore sensibilità al bexarotene per alcuni dei soggetti più anziani. Negli anziani deve essere usata la dose standard.

#### *Pazienti con compromissione renale*

Non sono stati condotti studi formali su pazienti con insufficienza renale. Dai dati farmacocinetici clinici risulta che l'eliminazione urinaria del bexarotene e dei suoi metaboliti rappresenta una via escretoria di scarsa importanza per il bexarotene. In tutti i pazienti valutati, la clearance renale del bexarotene è stata inferiore a 1 ml/minuto. Considerando la quantità limitata di dati disponibili, i pazienti con insufficienza renale devono essere attentamente monitorati durante la terapia con il bexarotene.

#### Modo di somministrazione

Uso orale.

Targretin deve essere assunto in un'unica dose giornaliera durante un pasto. Le capsule non devono essere masticate.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1

Gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili in assenza di efficaci misure contraccettive

Anamnesi di pancreatite

Ipercolesterolemia non controllata

Ipertrigliceridemia non controllata

Ipervitaminosi A

Patologia tiroidea non controllata

Insufficienza epatica

Infezione sistemica in atto

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### *In generale*

Si deve usare cautela nella somministrazione di Targretin capsule ai pazienti di cui è nota l'ipersensibilità ai retinoidi. Non si sono osservati casi di resistenza crociata. I pazienti che assumono il bexarotene si devono astenere dal donare il sangue per trasfusioni. L'idrossianisolo butilato, uno dei componenti di Targretin, può causare irritazione alle mucose. Pertanto, le capsule di Targretin vanno deglutite intere e non masticate.

#### *Lipidi*

Gli studi clinici hanno evidenziato una correlazione tra l'iperlipemia e l'uso del bexarotene. Prima di iniziare la terapia con il bexarotene, si deve procedere a digiuno ai test di determinazione dei lipidi nel sangue (trigliceridi e colesterolo), da ripetere a intervalli settimanali fino all'instaurarsi della risposta lipidica al bexarotene, che di norma si osserva entro due-quattro settimane, e successivamente ad intervalli almeno mensili. Prima dell'inizio della terapia con il bexarotene, la trigliceridemia a digiuno

deve essere normale, o normalizzata con opportuni interventi. Si deve fare ogni possibile tentativo per mantenere i livelli dei trigliceridi al di sotto di 4,52 mmol/l per ridurre il rischio di sequele cliniche. Se la trigliceridemia a digiuno risulta elevata o si innalza nel corso del trattamento, si raccomanda di istituire una terapia antilipemica e se necessario, di ridurre la dose del bexarotene (da 300 mg/m<sup>2</sup>/die a 200 mg/m<sup>2</sup>/die, e se necessario a 100 mg/m<sup>2</sup>/die) o di interrompere il trattamento. I dati degli studi clinici dimostrano che le concentrazioni di bexarotene non sono influenzate dalla concomitante somministrazione di atorvastatina. Tuttavia, la somministrazione contemporanea di gemfibrozil ha prodotto aumenti considerevoli delle concentrazioni plasmatiche di bexarotene e si sconsiglia pertanto la somministrazione concomitante di gemfibrozil e bexarotene (vedere paragrafo 4.5). Gli innalzamenti del livello di colesterolo nel siero vanno trattati secondo l'abituale pratica medica.

#### *Pancreatite*

Negli studi clinici si è osservata pancreatite acuta associata ad aumenti di trigliceridi a digiuno nel siero. I pazienti con linfoma cutaneo a cellule T che presentino fattori di rischio per la pancreatite (per esempio: precedenti episodi di pancreatite, iperlipemia non controllata, eccessivo consumo di alcool, diabete mellito non controllato, affezioni del tratto biliare e assunzione di farmaci di cui sia nota la capacità di aumentare i livelli dei trigliceridi o di associarsi a tossicità pancreatica) non devono essere trattati con il bexarotene, a meno che il potenziale beneficio non sia superiore al rischio.

#### *Anormalità nei test di funzionalità epatica*

Nei test di funzionalità epatica sono stati osservati aumenti correlati all'uso di bexarotene. Dai dati ottenuti dagli studi clinici tuttora in corso risulta che gli aumenti riscontrati si sono risolti nell'80% dei pazienti entro un mese dalla diminuzione della dose o dall'interruzione della terapia. Devono essere eseguiti test di funzionalità epatica prima di iniziare il trattamento, settimanalmente durante il primo mese e in seguito a intervalli di un mese. Si dovrà valutare l'opportunità di sospendere per un certo tempo o definitivamente la terapia con il bexarotene, qualora i risultati dei test raggiungano valori tre volte superiori al limite massimo dei valori normali per la transaminasi glutammico-ossalacetica/aspartato transaminasi (SGOT/AST), la transaminasi sierica glutammico piruvica/alanina amino transferasi (SGPT/ALT) o la bilirubina.

#### *Alterazioni della funzione tiroidea*

Nei test della funzione tiroidea su pazienti trattati con il bexarotene si sono osservate delle alterazioni, le più frequenti delle quali sono state una riduzione reversibile nei livelli dell'ormone tiroideo (tiroxina totale [totale T<sub>4</sub>]) e dell'ormone tiroideo stimolante (TSH). Devono essere eseguiti i test della funzione tiroidea prima di iniziare il trattamento e almeno una volta al mese durante il trattamento e a seconda dell'insorgere di sintomi attinenti all'ipotiroidismo. Pazienti con ipotiroidismo sintomatico sottoposti a terapia con il bexarotene sono stati trattati con supplementi di ormone tiroideo con risoluzione dei sintomi.

#### *Leucopenia*

Negli studi clinici, si è osservata leucopenia correlata alla terapia con il bexarotene. La maggior parte dei casi si è risolta in seguito a riduzione della dose o a interruzione del trattamento. Deve essere eseguita la determinazione del numero di globuli bianchi con conta differenziale prima di iniziare il trattamento e ripeterla ogni settimana durante il primo mese, e in seguito ogni mese.

#### *Anemia*

Negli studi clinici, si è osservata anemia correlata al trattamento con bexarotene. Deve essere eseguita la determinazione dell'emoglobina prima dell'inizio del trattamento e ripeterla ogni settimana durante il primo mese, e in seguito ogni mese. Le diminuzioni dell'emoglobina vanno trattate secondo l'abituale pratica medica.

#### *Disturbi psichiatrici*

Nei pazienti trattati con retinoidi sistemici, compreso bexarotene, sono state segnalate depressione, depressione peggiorata, ansia e alterazioni dell'umore. Occorre prestare particolare attenzione ai pazienti con anamnesi di depressione. I pazienti devono essere monitorati per rilevare i segni di depressione e, se necessario, rinviati ad un apposito trattamento. Potrebbe essere utile mettere al corrente familiari e amici per rilevare il deterioramento della salute mentale.

### *Opacità del cristallino*

In seguito al trattamento con bexarotene, in alcuni pazienti si sono riscontrate opacità del cristallino non rilevate in precedenza, oppure variazioni di opacità preesistenti non correlate alla durata del trattamento o al livello della dose assunta. Considerando l'elevata incidenza e la percentuale di sviluppo naturale della cataratta nella popolazione anziana rappresentata negli studi clinici, non c'è stata una chiara correlazione tra l'incidenza dello sviluppo di opacità del cristallino e la somministrazione di bexarotene. Non si esclude tuttavia che il trattamento a lungo termine con bexarotene possa avere un effetto avverso sullo sviluppo di opacità del cristallino nell'uomo. Tutti i pazienti trattati con il bexarotene che presentino disturbi della vista devono essere sottoposti a un appropriato esame oftalmologico.

### *Vitamina A*

Data l'affinità tra bexarotene e vitamina A, si deve raccomandare ai pazienti di limitare i supplementi di vitamina A a  $\leq 15.000$  UI/dì per evitare potenziali effetti tossici additivi.

### *Pazienti con diabete mellito*

Si deve usare cautela nel somministrare bexarotene a pazienti che fanno uso di insulina, medicinali che favoriscono la secrezione di insulina (per esempio, sulfoniluree) o medicinali che aumentano la sensibilità all'insulina (per esempio, tiazolidinedioni). Dato il noto meccanismo di azione, bexarotene ha il potenziale di accrescere l'attività di questi agenti e causare ipoglicemia. Non sono stati riferiti casi di ipoglicemia associata all'uso di bexarotene in regime di monoterapia.

### *Fotosensibilità*

L'uso di taluni retinoidi è stato associato a fotosensibilità. I pazienti dovranno essere esortati a ridurre al minimo l'esposizione ai raggi solari ed evitare l'uso di lampade solari durante la terapia con bexarotene, in quanto i dati dei test *in vitro* indicano che il bexarotene può avere un potenziale effetto fotosensibilizzante.

### *Contraccettivi orali*

Il bexarotene è potenzialmente in grado di indurre enzimi metabolici, e quindi in teoria di ridurre l'efficacia dei contraccettivi estro-progestinici. Pertanto, se il trattamento con bexarotene è destinato a una donna in età fertile, è opportuno che la paziente adotti anche un efficace metodo di contraccezione non ormonale, in quanto il bexarotene appartiene a una categoria farmacoterapeutica per la quale si segnala un elevato rischio di malformazione fetale.

### Popolazione pediatrica

Targretin non è raccomandato in età pediatrica (bambini di età < 18 anni).

Targretin contiene una piccola quantità di sorbitolo, pertanto, pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio non devono assumere questo medicinale.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

### *Effetti di altre sostanze sul bexarotene*

Non sono stati condotti studi ufficiali per valutare le interazioni di altri medicinali con il bexarotene. Sulla base del metabolismo ossidativo del bexarotene per l'azione del citocromo P450 3A4 (CYP3A4), la somministrazione concomitante di altri substrati di CYP3A4, quali chetoconazolo, itraconazolo, inibitori della proteasi, claritromicina ed eritromicina, potrebbe teoricamente determinare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di bexarotene. Inoltre, la somministrazione concomitante di induttori di CYP3A4, quali rifampicina, fenitoina, desametazone o fenobarbitale, è teoricamente in grado di determinare una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di bexarotene.

Si consiglia cautela in caso di associazione con substrati del CYP3A4 aventi un ristretto margine terapeutico, ad es. agenti immunosoppressori (ciclosporina, tacrolimus, sirolimus), nonché citotossici metabolizzati dal CYP3A4, quali ciclofosfamide, etoposide, finasteride, ifosfamide, tamoxifen, alcaloidi della vinca.

Un'analisi di popolazione delle concentrazioni plasmatiche di bexarotene in pazienti con linfoma cutaneo a cellule T, ha messo in evidenza il fatto che la somministrazione concomitante di gemfibrozil portava a notevoli aumenti nella concentrazione plasmatica di bexarotene. Il meccanismo di tale interazione non è noto. In condizioni analoghe, le concentrazioni di bexarotene non sono state influenzate dalla somministrazione concomitante di atorvastatina o di levotiroxina. Si sconsiglia la somministrazione concomitante di gemfibrozil e bexarotene.

#### *Effetti del bexarotene su altre sostanze*

Esistono indicazioni sulla capacità del bexarotene di indurre l'enzima CYP3A4. La ripetuta somministrazione di bexarotene può quindi innescare un fenomeno di auto-induzione del metabolismo, e in particolare a dosaggi maggiori di 300 mg/m<sup>2</sup>/die, è in grado di accelerare il metabolismo e ridurre le concentrazioni plasmatiche di altre sostanze metabolizzate dal citocromo P450 3A4, come tamoxifene. Il bexarotene, per esempio, è in grado di ridurre l'efficacia dei contraccettivi orali (vedere paragrafo 4.4 e 4.6).

Il bexarotene può potenzialmente intensificare l'azione dell'insulina, dei medicinali che favoriscono la secrezione di insulina (ad esempio sulfoniluree) o dei medicinali che aumentano la sensibilità all'insulina (ad esempio, tiazolidindioni) con conseguente ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4).

#### *Interazioni in test di laboratorio*

In pazienti di sesso femminile affette da tumore ovarico, i dosaggi dell'antigene 125 del cancro (CA125) possono aumentare in seguito alla terapia con bexarotene.

#### *Interazioni con alimenti*

In tutti gli studi clinici è stato prescritto ai pazienti di assumere Targretin capsule durante il pasto o subito dopo di esso. In uno degli studi clinici i valori dell'AUC e del C<sub>max</sub> per il bexarotene plasmatico sono risultati notevolmente più alti dopo l'assunzione di alimenti contenenti grassi rispetto ai valori ottenuti somministrando una soluzione di glucosio. Giacché i dati sulla sicurezza e sull'efficacia ottenuti dagli studi clinici sono basati sulla somministrazione del farmaco insieme agli alimenti, si consiglia di somministrare Targretin capsule insieme agli alimenti.

Considerato il metabolismo ossidativo del bexarotene per azione del citocromo P450 3A4, il succo di pompelmo può teoricamente portare a un aumento nelle concentrazioni plasmatiche di bexarotene.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

Non vi sono dati adeguati provenienti dall'uso del bexarotene in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno riscontrato evidenze di tossicità sulla funzione riproduttiva. Paragonando l'esposizione al bexarotene degli animali e dell'uomo, non si è potuto dimostrare che esista un margine di sicurezza per quanto concerne la teratogenicità umana (vedere paragrafo 5.3). Il bexarotene è controindicato in gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

La paziente che assuma inavvertitamente il farmaco durante la gravidanza, o che intraprenda una gravidanza durante la terapia con il farmaco, deve essere informata del potenziale pericolo per il feto.

### Contracezione in pazienti di sesso maschile e femminile

Le donne in età fertile devono mettere in atto un efficace metodo contraccettivo durante la terapia con bexarotene. Nel corso della settimana precedente l'inizio della terapia con bexarotene, si deve ottenere un test di gravidanza sensibile negativo (ad esempio un dosaggio sierico della beta-gonadotropina corionica umana, beta-HCG). Dal momento del test fino all'inizio della terapia, durante la terapia e per almeno un mese dopo la cessazione della terapia dovranno essere adottate misure contraccettive efficaci. In tutti i casi in cui si deve ricorrere alla contraccezione sarà consigliabile utilizzare simultaneamente due metodi contraccettivi affidabili. Il bexarotene è potenzialmente in grado di indurre gli enzimi metabolici, e quindi in teoria di ridurre l'efficacia dei contraccettivi estrogenici (vedere paragrafo 4.5). Pertanto, se il trattamento con bexarotene è destinato a una donna in età fertile,

è opportuno che la paziente adotti anche un efficace metodo di contraccezione non ormonale. I pazienti di sesso maschile le cui partner sessuali siano in stato di gravidanza accertata o presunta, o potenzialmente in grado di intraprendere una gravidanza, devono adottare l'uso del preservativo durante i rapporti sessuali per tutta la durata della terapia con bexarotene e per almeno un mese dopo l'ultima assunzione del farmaco.

#### Allattamento

Non è noto se il bexarotene venga escreto nel latte materno. Le madri che allattano al seno non devono assumere il bexarotene.

#### Fertilità

Non ci sono dati sugli effetti di bexarotene sulla fertilità. Nei cani maschi alcuni effetti sono stati documentati (vedere paragrafo 5.3). Pertanto, effetti sulla fertilità non possono essere esclusi.

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia, sono stati riferiti disturbi della vista e capogiri in pazienti trattati con Targretin. I pazienti che avvertano disturbi della vista o capogiri nel corso della terapia, devono astenersi dalla guida di veicoli o dall'uso di macchinari.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del Profilo di Sicurezza

La sicurezza del bexarotene è stata valutata mediante studi clinici su 193 pazienti con linfoma cutaneo a cellule T, trattati con bexarotene per una durata massima di 118 settimane, e in altri studi clinici su 420 pazienti che presentavano neoplasie diverse dal linfoma cutaneo a cellule T.

In 109 pazienti con linfoma cutaneo a cellule T trattati con una dose iniziale raccomandata di 300 mg/m<sup>2</sup>/die, le reazioni avverse al farmaco segnalate con maggiore frequenza sono state iperlipemia ((soprattutto innalzamenti dei trigliceridi) 74%), ipotiroidismo (29%), ipercolesterolemia (28%), cefalea (27%), leucopenia (20%), prurito (20%), astenia (19%), rash (16%), dermatite esfoliativa (15%) e dolore (12%).

#### Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse collegate a Targretin segnalate durante gli studi clinici su pazienti con linfoma cutaneo a cellule T (N=109) trattati con una dose iniziale raccomandata di 300 mg/m<sup>2</sup>/die, sono elencate qui di seguito. In base alla frequenza, tali reazioni sono state classificate in: molto comuni (>1/10), comuni (>1/100, <1/10), non comuni (>1/1.000, <1/100), rare (>1/10.000, <1/1.000) e molto rare (<1/10.000).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

**Tabella 2 Reazioni avverse segnalate nei pazienti negli studi clinici**

<b>Classificazione per sistemi e organi (terminologia MedDRA*)</b>	<b>Molto comune</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	Leucopenia	Reazione analoga al linfoma Linfoadenopatia Anemia ipocromica <sup>1,2,3</sup>	Discrasia ematica Porpora Alterazioni della coagulazione Aumento del tempo di coagulazione <sup>2,3</sup>

<b>Classificazione per sistemi e organi</b> (terminologia MedDRA*)	<b>Molto comune</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>
			Anemia <sup>1</sup> Trombocitopenia <sup>3</sup> Trombocitemia Eosinofilia <sup>1</sup> Leucocitosi <sup>2</sup> Linfocitosi
<b>Patologie endocrine</b>	Ipotiroidismo	Patologie della tiroide	Iperitiroidismo
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	Iperlipemia Ipercolesterolemia	Aumento di peso SGOT aumentata SGPT aumentata Lattato deidrogenasi aumentata Creatinina aumentata Ipoproteinemia	Gotta Bilirubinemia <sup>1,3</sup> Incremento dell'azoto ureico-ematico Lipoproteine ad alta densità ridotte
<b>Patologie del sistema nervoso</b>		Capogiro Ipoestesia Insonnia	Atassia Neuropatia Vertigine Iperestesia Depressione <sup>1,2,3</sup> Agitazione
<b>Patologie dell'occhio</b>		Occhi secchi Disturbi agli occhi	Cataratta specifica <sup>1,2,3</sup> Ambliopia <sup>3</sup> Disturbi del campo visivo Lesione cornea Alterazione della vista <sup>1,2,3</sup> Blefarite Congiuntivite <sup>3</sup>
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>		Sordità	Disturbi dell'udito
<b>Patologie cardiache</b>			Tachicardia
<b>Patologie vascolari</b>		Edema periferico	Emorragia Ipertensione Edema <sup>3</sup> Vasodilatazione <sup>1,2,3</sup> Vene varicose
<b>Patologie gastrointestinali</b>		Vomito Diarrea <sup>1,3</sup> Nausea <sup>3</sup> Anoressia <sup>1</sup> Anomalia dei test di funzionalità epatica Cheilite <sup>2</sup> Secchezza delle fauci <sup>2,3</sup> Costipazione Flatulenza	Pancreatite <sup>1,3</sup> Insufficienza epatica Disfunzione gastrointestinale <sup>1</sup>
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	Dermatite esfoliativa Prurito Rash	Ulcera cutanea Alopecia <sup>1</sup> Ipertrofia cutanea Nodulo cutaneo Acne Sudorazione Pelle secca <sup>2,3</sup> Disturbi della pelle	Raccolta di siero <sup>1</sup> Herpes simplex Eritema pustolare Alterazione del colore della pelle <sup>3</sup> Tricopatia <sup>1</sup> Onicopatia <sup>1,3</sup>



Classificazione per sistemi e organi (terminologia MedDRA*)	Molto comune	Comune	Non comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Dolore alle ossa Artralgia Mialgia	Miastenia <sup>1</sup>
Patologie renali e urinarie			Albuminuria <sup>1,3</sup> Disfunzione renale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Dolore Cefalea Astenia	Reazione allergica Infezione Brividi <sup>1</sup> Dolore addominale Alterazione del livello ormonale <sup>1</sup>	Neoplasia Febbre <sup>1,2,3</sup> Cellulite Infezione parassitaria Afezioni delle membrane mucose <sup>3</sup> Dorsalgia <sup>1,2,3</sup> Anomalia nei test di laboratorio

- 1: reazioni avverse osservate con maggior frequenza quando sono state somministrate dosi di bexarotene >300 mg/m<sup>2</sup>/di
- 2: reazioni avverse osservate con maggior frequenza quando sono state somministrate dosi di bexarotene 300 mg/m<sup>2</sup>/di in pazienti che presentavano neoplasie diverse dal linfoma cutaneo a cellule T
- 3: reazioni avverse osservate con maggior frequenza quando sono state somministrate dosi di bexarotene >300 mg/m<sup>2</sup>/di (rispetto alla somministrazione di 300 mg/m<sup>2</sup>/di in pazienti affetti da linfoma cutaneo a cellule T) in pazienti che presentavano neoplasie diverse dal linfoma cutaneo a cellule T

**Ulteriori reazioni avverse osservate durante l'uso al di fuori delle dosi raccomandate e dell'indicazione (cioè uso in pazienti affetti da linfoma cutaneo a cellule T ad una dose iniziale >300mg/m<sup>2</sup>/di o in indicazioni non relative al linfoma cutaneo a cellule T):**

Nuove reazioni avverse osservate

Ecchimosi, petecchia, anomalia nella conta leucocitaria, diminuzione della tromboplastina, anomalia nella conta eritrocitaria, disidratazione, aumento dell'ormone gonadotropinico luteinizzante, calo ponderale, aumento della fosfatasi alcalina, aumento della creatina-fosfochinasi, aumento della lipasi, ipercalcemia, emicrania, neurite periferica, parestesia, ipertonia, confusione, ansia, labilità emotiva, sonnolenza, diminuzione della libido, nervosismo, nictalopia, nistagmo, disordine della lacrimazione, tinnito, alterazione del gusto, dolore toracico, aritmia, disordine vascolare periferico, edema generalizzato, emottisi, dispnea, aumento della tosse, sinusite, faringite, disfagia, ulcerazione del cavo orale, moniliasi orale, stomatite, dispepsia, sete, feci anormali, eruttazione, rash vescico-bollosa, rash maculopapuloso, crampi agli arti inferiori, ematuria, sindrome influenzale, dolore pelvico e forte odore corporeo.

Inoltre sono state riportate le seguenti osservazioni singole: depressione del midollo osseo, diminuzione della protrombina, calo dell'ormone gonadotropinico luteinizzante, aumento dell'amilasi, iponatremia, ipopotassiemia, iperuricemia, ipocolesterolemia, ipolipemia, ipomagnesemia, anomalia dell'andatura, stupore, parestesia periorale, turba della funzione cognitiva, dolore oculare, ipovolemia, ematoma subdurale, insufficienza cardiaca congestizia, palpitazioni, epistassi, anomalia vascolare, disturbo vascolare, pallore, polmonite, disturbo respiratorio, affezione polmonare, disturbo pleurico, colecistite, danno epatico, ittero, ittero colestatico, melena, vomito, laringismo, tenesmo, rinite, aumento dell'appetito, gengivite, herpes zoster, psoriasi, foruncolosi, dermatite da contatto, seborrea, dermatite lichenoidale, artrite, disturbo alle articolazioni, ritenzione urinaria, disturbo della minzione, poliuria, nicturia, impotenza, anomalia delle urine, dilatazione del torace, carcinoma, reazione di fotosensibilità, edema facciale, malessere, infezione virale, dilatazione dell'addome.

Si è osservato che la maggior parte delle reazioni avverse aveva un'incidenza più alta con dosi superiori a 300 mg/m<sup>2</sup>/die. Generalmente tali reazioni si risolvevano senza dare luogo a sequele

riducendo la dose o sospendendo il farmaco. Tuttavia, su un totale di 810 soggetti, compresi i pazienti non affetti da tumore maligno, sottoposti a trattamento con bexarotene, si sono riscontrate tre gravi reazioni avverse con esito fatale (pancreatite acuta, ematoma subdurale e insufficienza epatica grave). Tra le suddette reazioni avverse, l'unica riferita da un paziente affetto da linfoma cutaneo a cellule T è stata l'insufficienza epatica grave, successivamente dimostratasi non correlata all'assunzione del bexarotene.

L'ipotiroidismo si manifesta solitamente 4-8 settimane dopo l'inizio della terapia. Può essere asintomatico, risponde al trattamento con tiroxina e si risolve con la sospensione del farmaco.

Il bexarotene presenta un profilo di reazioni avverse diverso da quello di altri farmaci orali non selettivi nei confronti dei recettori dei retinoidi X (RXR). Grazie alla sua attività rivolta principalmente alla formazione di legami con gli RXR, il bexarotene mostra una minore probabilità di causare tossicità mucocutanea, delle unghie e dei peli, artralgia e mialgia, quali fenomeni spesso osservati con gli agenti della formazione di legami con i recettori dell'acido retinoico (RAR).

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

### **4.9 Sovradosaggio**

Non sono stati riportati casi clinici di sovradosaggio di Targretin. Ogni sovradosaggio, dovrà essere trattato con provvedimenti di supporto per le manifestazioni e i sintomi riportati dal paziente.

Negli studi clinici, sono state somministrate dosi di bexarotene fino a 1.000 mg/m<sup>2</sup>/die senza alcun effetto di tossicità acuta. Dosi uniche di 1.500 mg/kg (9.000 mg/m<sup>2</sup>) e di 720 mg/kg (14.400 mg/m<sup>2</sup>) rispettivamente nei ratti e nei cani sono state tollerate senza tossicità significativa.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: altri agenti antineoplastici, codice ATC: L01XX25

#### Meccanismo d'azione

Il bexarotene è un composto sintetico che esplica la propria azione biologica attraverso la formazione di legami selettivi e l'attivazione dei tre recettori dei retinoidi X (RXR:  $\alpha$ ,  $\beta$ , e  $\gamma$ ). Questi recettori, una volta attivati, fungono da fattori di trascrizione che regolano processi quali la differenziazione e la proliferazione cellulare, l'apoptosi e la sensibilizzazione all'insulina. La capacità degli RXR di formare eterodimeri con diversi recettori partner che sono importanti per le funzioni cellulari e per la fisiologia è un'indicazione del fatto che le attività biologiche del bexarotene sono più diversificate di quelle dei composti che attivano i recettori dell'acido retinoico (RAR). *In vitro* il bexarotene inibisce la crescita di classi di cellule tumorali che hanno origine da cellule ematopoietiche o squamose. *In vivo* il bexarotene provoca la regressione dei tumori in alcuni modelli animali e previene la formazione di tumori in altri. Tuttavia l'esatto meccanismo d'azione del bexarotene nel trattamento del linfoma cutaneo a cellule T è tuttora sconosciuto.

#### Risultati clinici

Le capsule di bexarotene sono state valutate mediante studi clinici su 193 pazienti con linfoma cutaneo a cellule T, 93 dei quali con CTCL allo stadio avanzato refrattario ad una terapia sistemica precedente. Tra i 61 pazienti trattati con una dose iniziale di 300 mg/m<sup>2</sup>/die, la percentuale di risposta complessiva determinata sulla base di una valutazione globale del medico, è risultata pari al 51% (31/61) con una percentuale di risposta clinica completa del 3%. Le risposte sono state determinate anche sulla base di

un punteggio combinato di cinque segni clinici (superficie trattata, eritema, aumento delle placche, desquamazione e ipo/iperpigmentazione), tenendo conto anche di tutte le manifestazioni extracutanee del linfoma cutaneo a cellule T. Il tasso complessivo di risposta ottenuto da questa valutazione composta è stato del 31% (19/61) con un tasso di risposta clinica completa del 7% (4/61).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

*Proporzionalità assorbimento/dose:* la farmacocinetica si è rivelata lineare per dosi fino a 650 mg/m<sup>2</sup>/die. I valori terminali del tempo di dimezzamento dell'eliminazione sono stati generalmente compresi tra una e tre ore. In seguito alla somministrazione ripetuta di dosi uniche giornaliere a livelli  $\geq 230$  mg/m<sup>2</sup>, il C<sub>max</sub> e l'AUC di alcuni pazienti sono risultati inferiori a quelli dei pazienti trattati con singole dosi. Non si sono osservati segni di accumulo prolungato. Alla dose iniziale consigliata di 300 mg/m<sup>2</sup>/die, i parametri farmacocinetici del bexarotene sono risultati simili con la somministrazione in dose singola o in dosi giornaliere ripetute.

### Distribuzione

*Legami con le proteine/distribuzione:* il bexarotene ha un'alta capacità di formare legami con le proteine del plasma (> 99%). L'assorbimento di bexarotene da parte di organi e tessuti non è stato valutato.

### Biotrasformazione

*Metabolismo:* i metaboliti del bexarotene nel plasma comprendono il 6- e 7-idrossi-bexarotene e il 6- e 7-osso-bexarotene. Studi *in vitro* hanno indicato che la via metabolica è probabilmente la glucuronidazione, e che il citocromo P450 3A4 è il principale isozima del citocromo 450 al quale si deve la formazione dei metaboliti ossidativi. In base alla formazione di legami *in vitro* e al profilo dei metaboliti per l'attivazione dei recettori dei retinoidi, e alle quantità relative dei singoli metaboliti presenti nel plasma, si può affermare che i metaboliti hanno scarso impatto sul profilo farmacologico dell'attivazione dei recettori dei retinoidi da parte del bexarotene.

### Eliminazione

*Escrezione:* né il bexarotene né i suoi metaboliti vengono escreti nell'urina in quantità apprezzabili. La clearance renale del bexarotene è stimata a meno di 1 ml/minuto. L'escrezione renale non ha quindi alcuna rilevanza come via metabolica per l'eliminazione del bexarotene.

### *Farmacocinetica in popolazioni speciali*

*Età:* l'età non ha un effetto statisticamente significativo sulla farmacocinetica del bexarotene sulla base dei dati di un'analisi di farmacocinetica condotta su una popolazione di 232 pazienti con età > 65 anni e 343 pazienti di età < 65 anni.

*Peso corporeo e sesso:* la clearance apparente del bexarotene aumenta con l'aumentare del peso corporeo sulla base dei dati di un'analisi di farmacocinetica condotta su una popolazione dei 614 pazienti con un range di peso da 26 a 145 kg, il sesso non ha alcun effetto statisticamente significativo sulla farmacocinetica del bexarotene.

*Razze:* la farmacocinetica del bexarotene è simile nella popolazione di razza nera e caucasica sulla base dei dati di un'analisi di farmacocinetica condotti su una popolazione di 540 pazienti caucasici e 44 pazienti di razza nera. Non ci sono dati sufficienti per valutare potenziali differenze nella farmacocinetica del bexarotene per altre razze.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Bexarotene non è genotossico. Non sono stati eseguiti studi sulla sua carcinogenicità. Non sono stati eseguiti studi sulla fertilità; tuttavia, in cani maschi sessualmente immaturi, si sono rilevati casi di aspermatogenesi reversibile (studio di 28 giorni) e degenerazione testicolare (studio di 91 giorni). Quando il bexarotene è stato somministrato per sei mesi a cani sessualmente maturi non si sono

osservati effetti testicolari. Non si possono escludere effetti sulla fertilità. Come la maggior parte dei retinoidi, il bexarotene si è dimostrato teratogenico ed embriotossico in studi su specie animali di laboratorio con esposizioni sistemiche clinicamente ottenibili per l'uomo. In ratti e cani trattati con bexarotene a esposizioni sistemiche clinicamente ottenibili per l'uomo si sono manifestate cataratte irreversibili che interessavano la zona posteriore del cristallino. L'eziologia di questo risultato è sconosciuta. Nel trattamento di lunga durata con bexarotene non si può escludere un effetto indesiderato sulla formazione di cataratta nell'uomo.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Contenuto della capsula:

macrogol  
polisorbato  
povidone  
idrossianisolo butilato

#### Involucro della capsula:

gelatina  
miscela di sorbitolo speciale e glicerina (glicerina, sorbitolo, sorbitolo anidridi (1,4-sorbitan), mannitolo e acqua)  
biossido di titanio (E171)  
inchiostro per le diciture (alcol SDA 35A (etanolo e acetato di etile), glicole propilenico (E1520), ferro ossido nero (E172), polivinilacetato ftalato, acqua depurata, alcol isopropilico, macrogol 400, ammonio idrossido al 28%).

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore a 30 °C.  
Tenere il flacone ben chiuso.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flacone in polietilene ad alta densità, con chiusura a prova di bambino, contenente 100 capsule.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.  
Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Eisai Ltd.  
European Knowledge Centre  
Mosquito Way  
Hatfield  
Hertfordshire  
AL10 9SN  
Regno Unito  
tel: +44 (0)208 600 1400  
fax: +44 (0)208 600 1401  
e-mail: EUmedinfo@eisai.net

## **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/01/178/001

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 29 marzo 2001  
Data del rinnovo più recente: 29 marzo 2006

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Eisai Manufacturing Limited  
European Knowledge Centre  
Mosquito Way  
Hatfield  
Hertfordshire  
AL10 9SN  
Regno Unito

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare gli PSUR per questo medicinale in conformità con i requisiti stabiliti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Non pertinente.