

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Targretin 75 mg меки капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула съдържа 75 mg бексаротен (bexarotene).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие: сорбитол

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Мека капсула

Почти бяла капсула, съдържаща течна суспензия и напечатано означение „Targretin”.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Targretin е предназначен за лечение на кожните прояви при възрастни пациенти с напреднал стадий на кожен Т-клетъчен лимфом (CTCL), които са резистентни поне на едно системно лечение.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с бексаротен трябва да се започне и поддържа само от лекари, които имат опит в лечението на пациенти с кожен Т-клетъчен лимфом.

Дозировка

Препоръчителната начална доза е 300 mg/m²/ден. Изчисленията на началната доза според телесната повърхност са както следва:

Таблица 1 Препоръчителна начална доза

Ниво на началната доза (300 mg/m ² /ден)		Брой на Targretin капсули от 75 mg
Телесна повърхност (m ²)	Обща дневна доза (mg/ден)	
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

Указания за модификация на дозата

Нивото на дозата от 300 mg/m²/ден може да се коригира до 200 mg/m²/ден, после до 100 mg/m²/ден или временно да се преустанови терапията, ако това е необходимо по причини на токсичност. Когато токсичността се контролира, дозите могат внимателно да се увеличат. Със съответно клинично проследяване отделни пациенти могат да имат полза от дози над 300 mg/m²/ден. Дози, по-високи от 650 mg/m²/ден, не са били проучвани при пациенти с кожен Т-клетъчен лимфом. При клинични изпитвания бексаротен беше прилаган за период до 118 седмици при пациенти с кожен Т-клетъчен лимфом. Лечението трябва да продължи дотогава, докато пациентът има полза от него.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на бексаротен при деца (на възраст под 18 години) не са установени. Липсват данни.

Пациенти в старческа възраст

От общия брой пациенти с кожен Т-клетъчен лимфом при клиничните проучвания 61% бяха на 60 години или над тази възраст, докато 30% бяха на 70 години или над тази възраст. Като цяло не бяха наблюдавани големи различия в безопасността между пациенти на възраст 70 години и повече и по-млади пациенти, но една по-голяма чувствителност на някои по-възрастни индивиди към бексаротен не може да бъде изключена. При пациентите в старческа възраст трябва да се използва стандартната доза.

Пациенти с бъбречно увреждане

Не са провеждани насочени проучвания при пациенти с бъбречна недостатъчност. Данните от клиничната фармакокинетика показват, че елиминирането с урината на бексаротен и неговите метаболити има малък дял като екскреторен път на елиминиране на бексаротен. При всички проучени пациенти измереният бъбречен клирънс на бексаротен беше по-малък от 1 мл/минута. Предвид ограничените данни пациенти, които са с бъбречна недостатъчност, трябва внимателно да бъдат проследявани, докато са на лечение с бексаротен.

Начин на приложение

За перорално приложение.

Targretin капсули трябва да се приемат като еднократна дневна перорална доза с храна. Капсулата не трябва да се дъвче.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Бременност и кърмене.

Жени в детеродна възраст без ефективни мерки за контрол на бременността.

Анамнеза за панкреатит.

Неконтролирана хиперхолестеролемия.

Неконтролирана хипертриглицеридемия.

Хипервитаминоза А.

Неконтролирано заболяване на щитовидната жлеза.

Чернодробна недостатъчност.

Системна инфекция към момента.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общо

Targretin капсули трябва да се използва внимателно при пациенти с данни за свръхчувствителност към ретиноиди. Не са отбелязани клинични случаи на кръстосана чувствителност. Пациенти, получаващи бексаротен, не трябва да кръводаряват. Бутил хидроксианизолът, една съставка на Targretin, може да причини дразнене на лигавиците, следователно капсулите трябва да се поглъщат цели, без да се сдъвкват.

Липиди

Хиперлипидемия беше установена при клинични проучвания като ефект, свързан с използването на бексаротен. Трябва да се извърши определяне на кръвните липиди на гладно (триглицериди и холестерол), преди да се започне лечение с бексаротен, и да се прави на всяка седмица, докато се установи липидният отговор към бексаротен, което обикновено става в рамките на две до четири седмици, и после на интервали, не по-малки от месец. Триглицеридите, определени на гладно, трябва да бъдат нормални или нормализирани с подходяща интервенция преди лечението с бексаротен. Трябва да се положат всички усилия да се поддържат нивата на триглицеридите под 4.52 ммол/л, за да се намали рискът от клинични последици. Ако триглицеридите, определени на гладно, са повишени или се повишат по време на лечението, се препоръчва прилагането на антилипемична терапия и ако е необходимо, намаляване на дозата (от 300 mg/m²/ден бексаротен до 200 mg/m²/ден и ако е необходимо, до 100 mg/m²/ден) или преустановяване на лечението. Данните от клиничните проучвания показват, че концентрациите на бексаротен не се засягат от съвместното прилагане с аторвастатин. Все пак съвместното прилагане с гемфиброзил доведе до съществено увеличение в плазмената концентрация на бексаротен и следователно съвместното прилагане на гемфиброзил с бексаротен не се препоръчва (вж. точка 4.5). Повишенията на серумния холестерол трябва да се овладяват съобразно текущата медицинска практика.

Панкреатит

Беше съобщен случай на остър панкреатит при клиничните проучвания, свързан с повишение на серумните триглицериди, определени на гладно. Пациенти с кожен Т-клетъчен лимфом, които имат риск от панкреатит (напр. предишни епизоди на панкреатит, неконтролирана хиперлипидемия, злоупотреба с алкохол, неконтролиран захарен диабет, заболявания на жлъчните пътища и приемат медикаменти, за които е известно, че увеличават триглицеридните нива или че са свързани с панкреасна токсичност), не трябва да се лекуват с бексаротен, освен в случай че потенциалната полза надвишава риска.

Отклонения в Тестовите за Чернодробна Функция (ТЧФ)

Бяха съобщени повишения на ТЧФ, свързани с употребата на бексаротен. Базирайки се на данни от продължаващи клинични проучвания, повишенията на ТЧФ претърпяха обратно развитие в рамките на един месец при 80% от пациентите след намаляване на дозата или преустановяване на лечението. Трябва да се определят изходните ТЧФ и те трябва да бъдат проследявани ежеседмично по време на първия месец и след това на всеки месец. Трябва да се вземе предвид временното или постоянно спиране на бексаротен, ако резултатите от тестовите достигнат стойности, три пъти по-високи от горната граница за нормалните стойности на SGOT/AST, SGPT/ALT или за билирубина.

Промени в теста за функция на щитовидната жлеза

Бяха наблюдавани промени в тестовите за функция на щитовидната жлеза при пациенти, получаващи бексаротен, като най-често бяха наблюдавани под формата на обратимо намаление в нивата на тиреоидния хормон (общ тироксин [общ T₄] и тироид-стимулиращия хормон (TSH)). Изходните тестове за тиреоидна функция трябва да бъдат получени и после проследявани поне веднъж месечно по време на лечението и според

появата на симптоми, които говорят за хипотиреоидизъм. Пациенти със симптоматичен хипотиреоидизъм, които са на терапия с бексаротен, бяха лекувани с добавки на тиреоиден хормон, което доведе до овладяване на симптомите.

Левкопения

При клинични проучвания беше съобщена левкопения, свързана с бексаротен терапия. Мнозинството от случаите претърпяха обратно развитие след намаление на дозата или преустановяване на лечението. Трябва да се направи изходно определяне на броя на левкоцитите и диференциално броене, после на всяка седмица през първия месец и после всеки месец след това.

Анемия

При клинични проучвания беше съобщена анемия, свързана с бексаротен терапия. Трябва да се определят изходните нива на хемоглобин, след това да се определят ежеседмично през първия месец и после на всеки месец. Намалението на хемоглобина трябва да се овладява според текущата медицинска практика.

Психични разстройства

Има съобщения за депресия, влошаване на депресия, тревожност и промени в настроението при пациенти, лекувани със системни ретиноиди, включително бексаротен. Особено внимание трябва да се обърне при пациенти с анамнеза за депресия. Пациентите трябва да се проследяват за признаци на депресия и, при необходимост, да се насочат за подходящо лечение. Информираността на семейството или приятелите може да бъде от полза за откриване на влошаване на психичното здраве.

Помътняване на лещите

След терапия с бексаротен при някои пациенти бяха наблюдавани помътнявания на лещите, които преди това не са били установени, или промяна в преди това съществуващите помътнявания на лещите, които не са свързани с продължителността на лечението или нивото на дозата. Поради високата болестност и естествена честота на образуването на катаракти при популацията на възрастните пациенти, които бяха представени в клиничните проучвания, не можа да бъде установена явна връзка между заболяемостта от помътняване на лещите и прилагането на бексаротен. Все пак не може да бъде изключен един неблагоприятен ефект на лечението с бексаротен върху помътняването на лещите при хора. Всеки пациент, който е на лечение с бексаротен и който усети зрителни смущения, трябва да премине през съответен офталмологичен преглед.

Добавки на витамин А

Поради връзката на бексаротен и витамин А пациентите трябва да бъдат посъветвани да ограничат добавките на витамин А до ≤ 15000 IU/ден, за да се избегнат потенциалните адитивни токсични ефекти.

Пациенти със захарен диабет

Трябва да се подхожда с повишено внимание, когато се прилага бексаротен при пациенти, използващи инсулин, средства, усилващи секрецията на инсулин (напр. сулфонилурейни производни), или вещества, които усилват чувствителността към инсулин (напр. тазолидиндиони). Базирайки се на познатите механизми на действие, може да се приеме, че бексаротен може потенциално да усилва действието на тези средства, което да доведе до хипогликемия. Досега не са съобщени случаи на хипогликемия при употребата на бексаротен като монотерапия.

Фоточувствителност

Употребата на някои ретиноиди беше свързана с фоточувствителност. На пациентите трябва да се препоръча да сведат до минимум експозицията на слънчева светлина и да

избягват използването на солариуми по време на лечение с бексаротен, тъй като *in vitro* данните показват, че бексаротен може да има потенциален фотосенсибилизиращ ефект.

Орални контрацептиви

Бексаротен може потенциално да индуцира метаболитни ензими и следователно теоретично да намали ефикасността на естро-прогестагенни контрацептиви. Така че ако съществува намерение да се започне лечение с бексаротен при една жена в детородна възраст, се изисква също една надеждна нехормонална форма на контрацепция, защото бексаротен принадлежи към терапевтичен клас, който е с висок риск за малформации при хората.

Педиатрична популация

Targretin не се препоръчва при деца (на възраст под 18 години).

Targretin съдържа малко количество сорбитол, поради това пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към фруктоза не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефекти на други вещества върху бексаротен

Не са проведени насочени проучвания, които да оценят взаимодействията с бексаротен. На основата на окислителния метаболизъм на бексаротен от цитохром P450 3A4 (CYP3A4) съвместното прилагане с други субстрати на CYP3A4, такива като кетоконазол, итраконазол, протеазни инхибитори, кларитромицин и еритромицин, може теоретично да доведе до увеличение на плазмените концентрации на бексаротен. Още повече съвместното прилагане с CYP3A4 индуциращи субстанции, такива като рифампицин, фенитоин, дексаметазон или фенобарбитал, може теоретично да причини намаляване на плазмените концентрации на бексаротен.

Препоръчва се предпазливост при комбиниране със CYP3A4 субстрати с тясно терапевтично поле, т.е. имunosупресивни средства (циклоспорин, катролимус, сиролимус), а така също и CYP3A4-метаболизирани цитотоксичи, т.е. циклофосфамид, етопозид, финастерид, ифосфамид, тамоксифен, винка-алкалоиди.

Един анализ на плазмените концентрации на бексаротен при популацията пациенти с кожен

Т-клетъчен лимфом показва, че съвместното прилагане с гемфиброзил има за резултат съществени увеличения на плазмените концентрации на бексаротен. Механизмът на това взаимодействие е неизвестен. При сходни условия концентрациите на бексаротен не бяха засегнати от съвместното прилагане с аторвастатин или левотироксин. Не се препоръчва съвместното прилагане на гемфиброзил с бексаротен.

Ефекти на бексаротен върху други вещества

Има данни, че бексаротен може да индуцира CYP3A4. Следователно многократното прилагане на бексаротен може да има за резултат автоиндукция на неговия собствен метаболизъм и особено при нива на дозите, по-високи от 300 mg/mm²/ден, може да се увеличи степента на метаболизъм и да се намалят плазмените концентрации на други вещества, метаболизирани от цитохром P450 3A4, такива като тамоксифен. Например бексаротен може да намали ефикасността на оралните контрацептиви (вж. точки 4.4 и 4.6).

Бексаротен може потенциално да усилва действието на инсулин, средства, усилващи секрецията на инсулин (напр. сулфонилурейни производни), или вещества, които усилват чувствителността към инсулин (напр. тазолидиндиони), което да доведе до хипогликемия (вж. точка 4.4).

Взаимодействия с лабораторни тестове

Стойностите на СА125 при пациенти с овариален карцином могат да бъдат увеличени при лечение с бексаротен.

Взаимодействия с храна

При всички клинични опити пациентите бяха инструктирани да приемат Targretin капсули по време или веднага след хранене. При едно клинично проучване плазмените стойности на бексаротен - AUC и C_{max} бяха значително по-високи след прилагането на храна, съдържаща мазнини, сравнено с тези след прилагането на глюкозен разтвор. Поради това, че данните за безопасност и ефикасност от клиничните опити се базират на прилагането заедно с храна, се препоръчва Targretin капсули да се прилагат с храна.

Имайки предвид окислителния метаболизъм на бексаротен от цитохром P450 3A4, сокът от грейпфрут може теоретично да доведе до увеличение на плазмените концентрации на бексаротен.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на бексаротен при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност. Базирайки се на сравнението на животински и човешки експозиции на бексаротен, не беше доказана една минимална долна граница на безопасност по отношение на тератогенността при хора (вж. точка 5.3). Бексаротен е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3).

Ако този лекарствен продукт е използван случайно по време на бременност или ако пациентката забременее, докато приема този лекарствен продукт, тя трябва да бъде информирана за потенциалната опасност по отношение на фетуса.

Контрацепция при мъже и жени

Жени с детероден потенциал трябва да използват подходящи мерки за контрол на бременността, когато се използва бексаротен. Един негативен, чувствителен тест за бременност (напр. човешки серумен бета-хорионгонадотропин, beta-HCG) трябва да бъде получен в рамките на една седмица преди началото на лечението с бексаротен. Ефективна контрацепция трябва да се използва след извършването на негативния тест за бременност при започването на терапията, по време на терапията и поне за един месец след преустановяване на терапията. Винаги, когато се изисква контрацепция, се препоръчва да се използват едновременно две надеждни форми на контрацепция. Бексаротен може потенциално да индуцира метаболитните ензими и следователно теоретично да намали ефикасността на естро-прогестагенните контрацептиви (вж. точка 4.5). Така че ако съществува намерение за лечение с бексаротен при жена в детеродна възраст, се препоръчва също така един надежден нехормонален контрацептивен метод. Пациентите от мъжки пол със сексуални партньорки, които са бременни, вероятно бременни или може потенциално да забременеят, трябва да използват кондоми по време на сексуални контакти, докато се приема бексаротен и поне за един месец след последната доза.

Кърмене

Не е известно дали бексаротен се екскретира в кърмата при човека. Бексаротен не трябва да се използва от кърмачки.

Фертилитет

Няма данни относно ефекта на бексаротен върху фертилитета при човека. Документирани са известни ефекти при мъжки кучета (вж. точка 5.3). Ефекти върху фертилитета не може да се изключат.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Все пак бяха съобщени замаяност и зрителни нарушения при пациенти, които приемат Targretin. Пациенти, които усещат замаяност или зрителни нарушения по време на терапията, не трябва да шофират и да работят с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Безопасността на бексаротен беше изследвана при клинични проучвания на 193 пациенти с кожен Т-клетъчен лимфом, които са получавали бексаротен за период до 118 седмици и при 420 ракови пациенти без кожен Т-клетъчен лимфом при други проучвания.

При 109 пациенти с кожен Т-клетъчен лимфом, лекувани с препоръчителната начална доза от 300 mg/m²/ден, най-често съобщаваните нежелани реакции към Targretin бяха хиперлипемия (първично завишени триглицериди) (74%), хипотиреоидизъм (29%), хиперхолестеролемия (28%), главоболие (27%), левкопения (20%), сърбеж (20%), астения (19%), обриви (16%), ексфолиативен дерматит (15%) и болка (12%).

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Следните нежелани реакции, свързани с Targretin, бяха съобщени по време на клинични проучвания при пациенти с кожен Т-клетъчен лимфом (N=109), лекувани с препоръчителната начална доза от 300 mg/m²/ден. Според честотите на нежеланите реакции те са класифицирани като много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$) и много редки ($< 1/10\,000$).

При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 2 Нежелани реакции, съобщени при пациенти в клинични изпитвания

Системо-органен клас (терминология по MedDRA)	Много чести	Чести	Нечести
Нарушения на кръвта и лимфната система	левкопения	лимфомоподобна реакция лимфаденопатия хипохромна анемия ^{1,2,3}	кръвна дискразия пурпура нарушения на кръвосъсирването увеличено време на кръвосъсирване ^{2,3} анемия ¹ тромбоцитопения ³ тромбоцитемия еозинофилия ¹ левкоцитоза ²

Системо-органен клас (терминология по MedDRA)	Много чести	Чести	Нечести
			лимфоцитоза
Нарушения на ендокринната система	хипотиреоидизъм	тиреоидно нарушение	хипертиреоидизъм
Нарушения на метаболизма и храненето	хиперлипемия хиперхолестеролемия	увеличаване на теглото повишена SGOT повишена SGPT повишена лактат дехидрогеназа повишена креатинин хипопротеинемия	подагра билирубинемия ^{1,3} повишен уреен азот в кръвта ¹ понижени липопротеини с висока плътност
Нарушения на нервната система		замаяност хипестезия безсъние	атаксия невропатия световъртеж хиперестезия депресия ^{1,2,3} тревожност
Нарушения на очите		сухо око нарушение на очите	уточнена катаракта ^{1,2,3} амблиопия ³ дефект в зрителното поле лезия на корнеята абнормно зрение ^{1,2,3} блефарит конюнктивит ³
Нарушения на ухото и лабиринта		глухота	слухово нарушение
Сърдечни нарушения			тахикардия
Съдови нарушения		периферен оток	хеморагия хипертония оток ³ вазодилатация ^{1,2,3} варикозни вени
Стомашно-чревни нарушения		повръщане диария ^{1,3} гадене ³ анорексия ¹ отклонения в чернодробните функционални показатели хеилит ² сухота в устата ^{2,3} констипация флатуленция	панкреатит ^{1,3} чернодробна недостатъчност стомашно-чревно нарушение ¹
Нарушения на кожата и	ексфолиативен дерматит	кожна язва алопеция ¹	серозен секрет ¹ херпес симплекс

Системо-органен клас (терминология по MedDRA)	Много чести	Чести	Нечести
подкожната тъкан	сърбеж обрив	хипертрофия на кожата кожен възел акне изпотяване суха кожа ^{2,3} нарушение на кожата	пустулозен обрив промяна в цвета на кожата ³ нарушение на косъма ¹ нарушение на ноктите ^{1,3}
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		болки в костите болки в ставите болки в мускулите	миастения ¹
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			албуминурия ^{1,3} абнормна бъбречна функция
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	болка главоболие астения	алергична реакция инфекция тръпки ¹ коремна болка променени хормонални нива ¹	неоплазма треска ^{1,2,3} целулит паразитна инфекция нарушение на лигавиците ³ болки в гърба ^{1,2,3} отклонения в лабораторните показатели

- 1: нежелани реакции, наблюдавани с повишена честота, когато бексаротен е прилаган с доза > 300 mg/m²/ден.
- 2: нежелани реакции, наблюдавани с повишена честота, когато бексаротен е прилаган с доза от 300 mg/m²/ден при раковоболни пациенти без кожен Т-клетъчен лимфом.
- 3: нежелани реакции, наблюдавани с повишена честота, когато бексаротен е прилаган с доза > 300 mg/m²/ден (в сравнение с приложение на 300 mg/m²/ден при пациенти с кожен Т-клетъчен лимфом) при раковоболни пациенти без кожен Т-клетъчен лимфом.

Допълнителни нежелани реакции, наблюдавани при употреба извън препоръчителната доза и показания (напр. употреба при кожен Т-клетъчен лимфом в начална доза > 300 mg/m²/ден или при пациенти без кожен Т-клетъчен лимфом):

Новонаблюдавани нежелани реакции

Екхимоза, петехии, абнормни левкоцити, намаление на тромбопластина, абнормни еритроцити, дехидратация, увеличен гонадотропен лутеинизиращ хормон, загуба на тегло, увеличена алкална фосфатаза, увеличена креатинин фосфокиназа, увеличена липаза, хиперкалциемия, мигрена, периферен неврит, парестезия, хипертонус, объркване, тревожност, емоционална лабилност, сънливост, намалено либидо, нервност, нощна слепота, нистагъм, разстройства в отделянето на слъзната течност, шум в ушите, промени във вкуса, болки в гърдите, аритмия, периферни съдови разстройства, генерализиран оток, хемоптиза, диспнея, увеличена кашлица, синусит, фарингит, дисфагия, язви в устата, орална монилиза, стоматит, диспепсия, жажда, абнормни фекалии, регургитации, везикулобулозен обрив, макулопапулозен обрив, крампи в долните крайници, хематурия, грипopodobен синдром, болки в таза и неприятна телесна миризма.

Единични случаи на следните реакции също бяха наблюдавани: депресия на костния мозък, намален протромбин, намален гонадотропен лутеинизиращ хормон, увеличена амилаза, хипонатриемия, хипокалиемия, хиперурикемия, хипохолестеролемия, хиполипемия, хипомагнезиемия, нарушения в походката, ступор, парестезии около устата, нарушения в мисленето, болки в очите, хиповолемия, субдурален хематом, застойна сърдечна недостатъчност, палпитации, епистаксис, съдови аномалии, съдови разстройства, бледост, пневмония, дихателни разстройства, белодробни разстройства, плеврални разстройства, холецистит, увреждане на ч. дроб, иктер, холестатичен иктер, мелена, повръщане, ларингизъм, тенезми, ринит, увеличен апетит, гингивит, херпес зостер, псориазис, фурунгулоза, контактен дерматит, себорея, лихеноиден дерматит, артрит, ставни разстройства, задръжка на урина, влошено уриниране, полиурия, никтурия, импотенция, аномалии в урината, увеличение на гърдите, карцинома, реакции на фоточувствителност, оток на лицето, физическо неразположение, вирусна инфекция, увеличен корем.

Повечето от нежеланите реакции бяха наблюдавани с по-голяма честота при дози, по-високи от 300 mg/m²/ден. Като цяло те претърпяха обратно развитие без последствия при намаляване на дозата и преустановяване на лечението. Все пак измежду общо 810 пациенти, включително тези без малигнитети, лекувани с бексаротен, имаше три сериозни нежелани реакции с фатален изход (остър панкреатит, субдурален хематом и чернодробна недостатъчност). От тях чернодробната недостатъчност, за която в последствие се установи, че не е свързана с бексаротен, беше единствена, която беше наблюдавана при пациент с кожен Т-клетъчен лимфом.

Хипотиреоидизъм като цяло се получава 4-8 седмици след началото на лечението. Той може да бъде безсимптомен, да отговаря на лечение с тироксин и претърпява обратно развитие при преустановяване на лечението.

Бексаротен има различен профил на нежелани реакции, сравнен с другите орални ретиноиди, които са не RXR(ретиноид X рецептор) селективни. Благодарение на своята преобладаваща RXR-свързваща активност бексаротен е по-малко вероятно да причини токсичност по отношение на кожата и лигавиците, ноктите и косата, артралгия и миалгия, които често се съобщават при агентите, които се свързват с рецептора на ретиноевата киселина (RAR).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Не съществува клиничен опит при предозиране на Targretin. Всяка едно предозиране трябва да се лекува по указанията на поддържащото лечение съобразно признаците и симптомите, които се наблюдават при пациента.

Дози до 1000 mg/m²/ден на бексаротен бяха прилагани при клинични проучвания без прояви на остри токсични ефекти. Еднократни дози от 1500 mg/kg (9000 mg/m²) и 720 mg/kg (14400 mg/m²) бяха добре понасяни без значителна токсичност при плъхове и кучета респективно.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: други антинеопластични агенти, АТС код: L01XF03

Механизъм на действие

Бексаротен е синтетично съединение, което упражнява своето биологично действие чрез селективно свързване и активиране на трите RXR: α , β и γ . Веднъж активирани, тези рецептори функционират като транскрибиращи фактори, които регулират процеси, като клетъчна диференциация и пролиферация, апоптоза и инсулинова чувствителност. Способността на RXR да образуват хетеродимери с различни рецепторни партньори, които са важни за клетъчната функция и физиология, показват, че биологичните активности на бексаротен са по-разнообразни от тези на съединенията, които активират RAR.

In vitro бексаротен инхибира растежа на туморни клетъчни линии от хематопоеичен и сквамозен клетъчен произход. *In vivo* бексаротен причинява туморна регресия при някои животински модели и предотвратява туморната индукция при други. Все пак точният механизъм на действие на бексаротен при лечението на кожен Т-клетъчен лимфом не е известен.

Клинични резултати

Бексаротен капсули е оценен при клинични опити на 193 пациенти с кожен Т-клетъчен лимфом, от които 93 бяха с напреднал стадий на заболяването, което беше рефрактерно на предишна системна терапия. Измежду 61 пациенти, лекувани с начална доза от 300 mg/m²/ден, цялостната степен на отговор според общата оценка на лекаря беше 51% (31/61) със степен на пълен клиничен отговор от 3%. Отговорите бяха също така определени от общия брой точки на пет клинични признака (засегната от лезиите повърхност, еритема, елевация на плаките, излющване на кожата и хипо/хиперпигментация), като също така се взеха предвид всички екстракутанни прояви на кожен Т-клетъчен лимфом. Степента на цялостен отговор според тази комплексна оценка беше 31% (19/61) със степен на пълен клиничен отговор от 7% (4/61).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Пропорционалност на абсорбция/доза: фармакокинетиката имаше линейна характеристика до една доза от 650 mg/m². Стойностите на полуживота на терминално елиминиране като цяло бяха между един и три часа. След многократно прилагане веднъж дневно на доза при нива от ≥ 230 mg/m² стойностите на C_{max} и AUC при някои пациенти бяха по-малки от тези съответни стойности при еднократна доза. Не бяха наблюдавани данни за пролонгирана акумулация. При препоръчителните нива на начална дневна доза (300 mg/m²), еднократна доза и повторна дневна доза на бексаротен фармакокинетичните параметри бяха сходни.

Разпределение

Свързване с протеините/разпределение: бексаротен се свързва във висока степен (> 99%) с плазмените протеини. Поемането на бексаротен от органите и тъканите не е било оценявано.

Биотрансформация

Метаболизъм: метаболитите на бексаротен в плазмата включват 6- и 7-хидрокси-бексаротин и 6- и 7- оксо-бексаротин. *In vitro* проучванията отбелязват глюкуронидацията като един метаболитен път и че цитохром P450 3A4 е основният изоензим от цитохром P450, който е отговорен за образуването на окислителни метаболити. На основата на *in vitro* свързването и профила на активиране на ретиноидните рецептори от метаболитите и на относителните количества от отделните метаболити в плазмата се счита, че метаболитите имат малко влияние върху фармакологичния профил на активирането на ретиноидните рецептори от бексаротен.

Елиминиране

Екскреция: нито бексаротен, нито неговите метаболити се екскретират в урината в значими количества. Измерения бъбречен клирънс на бексаротен е по-малък от 1 мл/мин. Бъбречната екскреция не е значим път за елиминиране на бексаротен.

Фармакокинетика при специални популации

Възраст: Въз основа на популационния фармакокинетичен анализ на данни от 232 пациенти на възраст ≥ 65 години и 343 пациенти на възраст < 65 години, възрастта не оказва статистически значим ефект върху фармакокинетиката на бексаротен.

Телесно тегло и пол: Въз основа на популационния фармакокинетичен анализ на данни от 614 пациенти с тегло, вариращо от 26 до 145 кг, видимият клирънс на бексаротен се увеличава с нарастването на телесното тегло. Полът няма статистически значим ефект върху фармакокинетиката на бексаротен.

Раса: Въз основа на популационния фармакокинетичен анализ на данни от 540 пациенти от бялата раса и 44 чернокожи пациенти фармакокинетиката на бексаротен е подобна при чернокожи и бели индивиди. Няма достатъчно данни, за да се оценят евентуалните разлики във фармакокинетиката на бексаротен при другите раси.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Бексаротен не е генотоксичен. Не са провеждани проучвания за канцерогенност. Не са провеждани проучвания за фертилитет; все пак при полово незрели кучета от мъжки пол бяха наблюдавани обратима асперматогенеза (28-дневно проучване) и тестикуларна дегенерация (91-дневно проучване). Когато бексаротен беше прилаган в продължение на шест месеца на полово зрели кучета, не бяха наблюдавани тестикуларни ефекти. Ефекти върху фертилитетане могат да бъдат изключени. Бексаротен подобно на повечето ретиноиди беше тератогенен и ембриотоксичен при опитни животински видове при системни експозиции, които са клинично достижими при хора. Необратими катаракти, включващи задната част на лещите, се получиха при плъхове и кучета, третирани с бексаротен при системни експозиции, които са клинично достижими при хора. Етиологията на тази находка не е известна. Не е изключен нежелан ефект при продължително лечение с бексаротен, свързан с образуването на катаракта при хора.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо:

Макрогол

Полисорбат

Повидон

Бутил хидроксианизол

Състав на капсулата:

Желатин

Специална сорбитол-глицеринова смес (глицерин, сорбитол, сорбитолови анхидриди (1,4-сорбитан), манитол и вода)

Титанов диоксид (E171)

Печатно мастило (SDA 35A алкохол (етанол и етилацетат), пропиленгликол (E1520), железен оксид, черен (E172) поливинилацетат фталат, пречистена вода, изопропилов алкохол, макрогол 400, амониев хидроксид 28%).

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30 °C.

Съхранявайте бутилката плътно затворена.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Полиетиленови бутилки с висока плътност със запушалки, предпазващи от достъп на деца, съдържащи 100 капсули.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания за изхвърляне.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

H.A.C. Pharma

Péricentre 2

43 Avenue de la Côte de Nacre

14000 Caen

Франция

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/01/178/001

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО
ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 29 март 2001 г.

Дата на последно подновяване: 24 април 2006 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Creapharm Industry
29 rue Leon Faucher
51100 Reims
Франция

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този продукт съгласно изискванията, посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Неприложимо.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ТЕКСТ ВЪРХУ ВЪНШНАТА ОПАКОВКА И ТЕКСТ ВЪРХУ ЕТИКЕТА НА БУТИЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Targretin 75 mg меки капсули
Бексаротен

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Една капсула съдържа 75 mg бексаротен.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа сорбитол. За повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

100 меки капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Да се поглъща цяла.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30 °C.
Съхранявайте бутилката плътно затворена.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

H.A.C. Pharma
Péricentre 2
43 Avenue de la Côte de Nacre
14000 Caen
Франция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/01/178/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Targretin 75

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

TARGRETIN 75 mg меки капсули Bexarotene (Бексаротен)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Targretin и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Targretin
3. Как да приемате Targretin
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Targretin
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Targretin и за какво се използва

Активното вещество в Targretin, бексаротен, принадлежи към групата лекарства, известни като ретиноиди, които са сродни на витамин А.

Targretin капсули се използва при пациенти в напреднал стадий на кожен Т-клетъчен лимфом, чието заболяване не се е повлияло от други терапии. Кожния Т-клетъчен лимфом е състояние, при което някои клетки от лимфната система на организма, наречени Т-лимфоцити, стават ракови и засягат кожата.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Targretin

Не приемайте Targretin:

- ако сте алергични към бексаротен или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако сте бременна или кърмите, или ако е вероятно да забременеете и не използвате ефективни противозачатъчни мерки.
- ако имате анамнеза за панкреатит, имате неконтролирани завишения на липидите (мазнините в кръвта), (висок холестерол в кръвта или високи триглицериди), имате състояние, познато като хипервитаминоза А, имате неконтролирано заболяване на щитовидната жлеза, имате нарушена чернодробна функция или имате системна инфекция към момента.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Targretin

- ако имате установена свръхчувствителност към ретиноиди (свързана с витамин А), страдате от чернодробно заболяване, имате високи кръвни липиди или приемате

лекарства, които могат да причинят високи кръвни липиди, имате неконтролиран захарен диабет, имали сте заболяване на жлъчния мехур или жлъчните пътища или злоупотребявате с алкохол.

- ако някога сте имали каквито и да е проблеми с психичното здраве, включително депресия, склонност към агресия или промени в настроението, защото приемът Targretin може да повлияе на настроението Ви.

Може да се наложи да се определят на гладно Вашите кръвни липиди, преди да започне лечението, след това на всяка седмица и после на всеки месец, докато приемате това лекарство.

Преди началото на лечението трябва да бъдат направени кръвни тестове за оценка на функцията на Вашия черен дроб и щитовидна жлеза и да се проследи броят на еритроцитите и левкоцитите, като те трябва да бъдат проследявани по време на терапията.

Могат да бъдат необходими периодични изследвания на очите, ако почувствате зрителни нарушения, докато приемате това лекарство.

Да се намали максимално експозицията на слънчева светлина и да се избягва използването на солариуми.

Да не се приемат повече от 15 000 международни единици от добавки витамин А на ден по време на лечението.

Проблеми с психичното здраве

Вие може да не забележите някои промени в настроението и поведението си, затова е много важно да кажете на приятелите и семейството си, че това лекарство може да повлияе на настроението и поведението Ви. Те може да забележат тези промени и да Ви помогнат да установите някои проблеми, които трябва да обсъдите с Вашия лекар.

Деца и юноши

Targretin капсули не трябва да се използва при деца или юноши.

Други лекарства и Targretin

Информирайте Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства, като

- кетоконазол и итраконазол (използвани против гъбични инфекции),
- еритромицин, кларитромицин и рифампицин (използвани срещу бактериални инфекции),
- фенитоин и фенобарбитал (използвани срещу припадъци),
- гемфиброзил (използван за намаляване на високите нива на мазнини, такива като триглицериди и холестерол в кръвта),
- добавки на витамин А, протеазни инхибитори (използвани срещу вирусни инфекции),
- тамоксифен (използван срещу някои форми на рак),
- дексаметазон (използван за възпалителни състояния),
- инсулин, средства, усилващи секрецията на инсулин, или вещества, които усилват чувствителността към инсулин (използвани при захарен диабет).

Това е важно, тъй като употребата на повече от едно лекарство по едно и също време може да засили или да отслаби ефектите на лекарствата.

Targretin с храна и напитки

Targretin трябва да се приема с храна (виж точка 3). Ако редовно приемате грейпфрути или сок от грейпфрут, моля консултирайте се с Вашия лекар, тъй като те имат потенциал да променят отговора на Вашия организъм към лечението с Targretin.

Бременност и кърмене

Targretin може да бъде вреден за развиващия се плод. НЕ използвайте Targretin, ако сте бременна или кърмите. Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Ако има вероятност да забременеете, Вие трябва да си направите тест за бременност една седмица преди да започнете лечението, който да потвърди, че не сте бременна. Трябва да използвате ефективна контрацепция (контрол на раждаемостта) непрекъснато, считано от един месец преди началото на лечението до един месец след спиране на приема на Targretin. Препоръчва се да се използват заедно две надеждни форми на контрацепция. Ако приемате хормонален контрацептив (например таблетки за контрол на раждаемостта), трябва да обсъдите това с Вашия лекар.

Ако сте мъж и Вашата партньорка е бременна или има вероятност да забременее, трябва да използвате кондоми по време на сексуален контакт, докато се приема бексаротен и поне в продължение на един месец след последната доза.

Шофиране и работа с машини

Не е известно дали Targretin има ефект върху Вашата способност да шофирате или да работите с машини. Ако усетите замаяност или проблеми със зрението по време на терапията, не шофирайте и не работете с машини.

Targretin съдържа сорбитол и бутил хидроксианизол

Targretin съдържа малко количество сорбитол (вид захар). Ако имате непоносимост към някои захари, говорете с Вашия лекар, преди да приемете този лекарствен продукт. Бутил хидроксианизол може да причини дразнене на лигавиците, поради което капсулите трябва да се поглъщат цели, без да се дъвчат.

3. Как да приемате Targretin

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Лекарят ще предпише подходяща доза за Вас.

Препоръчителната доза най-често е от 4 до 10 капсули, които се приемат веднъж на ден. Приемайте Вашия предписан брой капсули по едно и също време всеки ден с храна. Капсулите могат да се приемат непосредствено преди, по време или веднага след основното хранене, ако това се предпочита. Капсулите трябва да се поглъщат цели, без да се дъвчат.

За какъв период от време трябва да приемате Targretin

Въпреки че някои пациенти имат подобрение още в рамките на първите няколко седмици, за повечето пациенти са необходими няколко месеца или по-продължително лечение, за да се подобрят.

Ако сте приели повече от необходимата доза Targretin

Ако сте приели повече от предписаната доза Targretin, Вие трябва да се свържете с Вашия лекар.

Ако сте пропуснали да приемете Targretin

Ако сте пропуснали да приемете една доза, вземете Вашата дневна доза с Вашето следващо хранене в същия ден, после приемете Вашата обичайна доза както обикновено, на следващия ден. Не приемайте двойна доза в един ден, за да компенсирате пропуснатата доза от предишния ден.

Ако сте спрели приема на Targretin

Вашият лекар трябва да определи колко време трябва да приемате Targretin и кога лечението може да се спре. Не спирайте приема на лекарството, докато Вашият лекар не Ви посъветва да го направите.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Информирайте Вашия лекар колкото е възможно по-скоро щом почувствате някакво влошаване във Вашето състояние, докато приемате Targretin. Понякога е необходимо да се коригира дозата или да се прекъсне лечението. Вашият лекар ще Ви даде съвет как да постъпите.

Следните нежелани реакции бяха съобщени при пациенти с кожен Т-клетъчен лимфом, които бяха лекувани с препоръчителната начална доза капсули.

Много чести (могат да се получат при повече от 1 на 10 пациента, които се лекуват):

Нисък брой бели кръвни клетки.

Намаление в нивата на тиреоидните хормони.

Увеличение на мазнините в кръвта (триглицериди и холестерол).

Кожни реакции (сърбеж, зачервяване, дразнене, излющване на кожата).

Главоболие, умора, болка.

Чести (могат да се получат при до 1 на 10 лекувани пациенти):

Нисък брой червени кръвни клетки, увеличени лимфни възли, влошаване на лимфома.

Тиреоидни разстройства.

Увеличение на чернодробните ензими, влошена бъбречна функция, нисък протеин в кръвта, наддаване на тегло.

Безсъние, замаяност, намалена кожна чувствителност.

Сухота в очите, глухота, абнормни усещания в очите, включително дразнене и тежест.

Подуване на краката и ръцете.

Гадене, чревно разстройство, сухота в устата, сухи устни, загуба на апетит, запек, много газове, абнормни тестове за чернодробна функция, повръщане.

Суха кожа, кожни разстройства, загуба на коса, кожни язви, уплътняване на кожата, кожни възли, увеличено изпотяване.

Болки в ставите, болки в костите, мускулни болки.

Мравучкания, болки в коремната област, алергични реакции, инфекция.

Нечести (могат да се получат при до 1 на 100 лекувани пациенти):

Нарушения в кръвта, еозинофилия, левкоцитоза, лимфоцитоза, пурпура, повишение и намаление на броя на тромбоцитите.

Свърхактивна щитовидна жлеза.

Повишен билирубин в кръвта, влошена бъбречна функция, подагра, намален холестерол с висока плътност.

Възбуда, трудности в поддържането на равновесие, депресия, увеличена кожна чувствителност при допир, абнормна чувствителност на периферните нерви, световъртеж. Абнормно зрение, замъглено зрение, възпаление на клепачите, катаракта, възпаление на бялата част на окото, увреждане на роговицата, ушни разстройства, дефекти в зрителното поле.

Подуване, кървене, високо кръвно налягане, учестен пулс, видимо разширяване на вените, дилатация на кръвоносните съдове.

Гастроинтестинални разстройства, бъбречна недостатъчност, възпаление на панкреаса.

Промени в косата, херпес симплекс, нарушения в ноктите, пустулозен обрив, серозен секрет, обезцветяване на кожата.

Мускулна слабост.

Белтък в урината, абнормна бъбречна функция.

Болки в гърба, кожна инфекция, треска, паразитна инфекция, абнормни лабораторни тестове, нарушения в лигавиците, тумор.

Редки фатални странични ефекти са остро възпаление на панкреаса, кървене в главата и чернодробна недостатъчност.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Targretin

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да не се съхранява над 30 °C. Съхранявайте бутилката плътно затворена.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Targretin

Всяка капсула Targretin съдържа 75 mg активно вещество бексаротен.

Капсулите съдържат също други съставки, като макрогол, полисорбат, повидон и бутил хидроксианизол.

Съставът на капсулата включва желатин, специална смес на сорбитол-глицерин (глицерин, сорбитол, сорбитолови анхидриди (1,4-сорбитан), манитол и вода), титанов диоксид (E171) и печатно мастило (SDA 35A алкохол (етанол и етилацетат) пропиленгликол (E1520), железен оксид, черен (E172) поливинилацетат фталат, пречистена вода, изопропилов алкохол, макрогол 400, амониев хидроксид 28%).

Как изглежда Targretin и какво съдържа опаковката

Таргетин може да се намери под формата на меки капсули за орална употреба в бяла пластмасова бутилка, съдържаща 100 капсули.

Притежател на разрешението за употреба

H.A.C. Pharma
Péricentre 2
43 Avenue de la Côte de Nacre
14000 Caen
Франция

Производител

Creapharm Industry
29 rue Leon Faucher
51100 Reims
Франция

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

H.A.C. Pharma
contact-targretin@hacpharma.com

Lietuva

H.A.C. Pharma
contact-targretin@hacpharma.com

България

H.A.C. Pharma
contact-targretin@hacpharma.com

Luxembourg/Luxemburg

H.A.C. Pharma
contact-targretin@hacpharma.com

Česká republika

H.A.C. Pharma
contact-targretin@hacpharma.com

Magyarország

H.A.C. Pharma
contact-targretin@hacpharma.com

Danmark

H.A.C. Pharma
contact-targretin@hacpharma.com

Malta

H.A.C. Pharma
contact-targretin@hacpharma.com

Deutschland

H.A.C. Pharma

contact-targretin@hacpharma.com**Eesti**

H.A.C. Pharma

contact-targretin@hacpharma.com**Ελλάδα**

APPIANI ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.

Τηλ: + 30 210 668 3000

España

H.A.C. Pharma

contact-targretin@hacpharma.com**France**

H.A.C. Pharma

contact-targretin@hacpharma.com**Hrvatska**

H.A.C. Pharma

contact-targretin@hacpharma.com**Ireland**

H.A.C. Pharma

contact-targretin@hacpharma.com**Ísland**

H.A.C. Pharma

contact-targretin@hacpharma.com**Italia**

H.A.C. Pharma

contact-targretin@hacpharma.com**Κύπρος**

APPIANI ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε

Τηλ: + 30 210 668 3000

(Ελλάδα)

Latvija

H.A.C. Pharma

contact-targretin@hacpharma.com**Nederland**

H.A.C. Pharma

contact-targretin@hacpharma.com**Norge**

H.A.C. Pharma

contact-targretin@hacpharma.com**Österreich**

H.A.C. Pharma

contact-targretin@hacpharma.com**Polska**

H.A.C. Pharma

contact-targretin@hacpharma.com**Portugal**

H.A.C. Pharma

contact-targretin@hacpharma.com**România**

H.A.C. Pharma

contact-targretin@hacpharma.com**Slovenija**

H.A.C. Pharma

contact-targretin@hacpharma.com**Slovenská republika**

H.A.C. Pharma

contact-targretin@hacpharma.com**Suomi/Finland**

H.A.C. Pharma

contact-targretin@hacpharma.com**Sverige**

H.A.C. Pharma

contact-targretin@hacpharma.com

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.