

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Targretin 75 mg měkké tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tobolka obsahuje bexarotenum 75 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: sorbitol

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Měkká tobolka

Bělavé tobolky s potiskem „Targretin“, obsahující tekutou suspenzi.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Targretin je indikován k léčbě kožních projevů u dospělých pacientů s pokročilým stadiem kožního T-buněčného lymfomu (CTCL), rezistentního vůči nejméně jedné celkové léčbě.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu bexarotenumem může začít a udržovat výhradně lékař se zkušenostmi s léčbou pacientů s CTCL.

Dávkování

Doporučená počáteční dávka je 300 mg/m²/den. Výpočet počáteční dávky podle plochy tělesného povrchu se provádí takto:

Tabulka 1 Doporučená počáteční dávka

Počáteční dávka (300 mg/m ² /den)		Počet 75mg tobolek Targretinu
Plocha tělesného povrchu (m ²)	Celková denní dávka (mg/den)	
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

Pokyny k úpravě dávky

Dávku 300 mg/m²/den lze upravit na 200 mg/m²/den a pak na 100 mg/m²/den, nebo lze léčbu dočasně přerušit, vyžaduje-li to toxicita. Když jsou toxické příznaky zvládnuty, lze dávky opět opatrně zvýšit. Při náležitém sledování klinických příznaků může jednotlivým pacientům

prospěšná dávka převyšující 300 mg/m²/den. Dávky vyšší než 650 mg/m²/den nebyly u pacientů s CTCL vyhodnocovány. V průběhu klinických zkoušek byl pacientům s CTCL podáván bexaroten až 118 týdnů. Léčba má pokračovat, dokud pacientovi přináší prospěch.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost bexarotenu u dětí (mladších 18 let) nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Starší pacienti

Z celkového počtu pacientů s CTCL, zúčastněných v klinických zkouškách, bylo 61 % šedesátiletých a starších a 30 % bylo sedmdesátiletých a starších. Nebyly pozorovány žádné podstatné rozdíly v bezpečnosti mezi pacienty sedmdesátiletými a staršími a mezi mladšími, nelze však vyloučit vyšší citlivost některých starších jedinců na bexaroten. U starších pacientů se má používat standardní dávka.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Nebyly provedeny žádné formální studie pacientů s insuficiencí ledvin. Podle klinických farmakokinetických dat se močí vylučuje menší podíl bexarotenu a jeho metabolitů. U všech vyhodnocovaných pacientů byla odhadnutá hodnota renální clearance bexarotenu nižší než 1 ml/min. Vzhledem k těmto omezeným údajům je nutno pacienty s insuficiencí ledvin léčené bexarotennem, pečlivě sledovat.

Způsob podání

Perorálnímu podání.

Targretin tobolky mají být užity v jedné denní dávce společně s jídlem. Tobolky se nesmějí žvýkat.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Těhotenství a kojení.

Ženy ve fertilním věku nepoužívající účinnou antikoncepci.

Pankreatitida v anamnéze.

Nekontrolovaná hypercholesterolemie.

Nekontrolovaná hypertriglycerolemie.

Hypervitaminóza A.

Nekontrolovaná onemocnění štítné žlázy.

Jaterní insuficience.

Probíhající celková infekce.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecně

Tobolky Targretinu je nutno používat s opatrností u pacientů se známou hypersenzitivitou na retinoidy. Žádné klinické případy zkřížené reaktivity nebyly zaznamenány. Pacienti užívající bexaroten nesmí darovat krev k transfuzi. Butylhydroxyanisol, složka přípravku Targretin, je látka dráždivá slizniční tkáň; proto se tobolky musí polknout neporušené a nesmí se rozkousat.

Lipidy

Hyperlipidemie byla v klinických studiích identifikována jako účinek související s užitím bexarotenu. Před zahájením léčby bexarotennem se má provést stanovení obsahu krevních lipidů (triacylglycerolů a cholesterolu) nalačno, které je třeba opakovat jednou týdně, dokud se nestanoví reakce krevních lipidů na bexaroten, což se obvykle stane do dvou až čtyř týdnů, a pak

nejméně jednou za měsíc. Hladina triacylglycerolů nalačno musí být před zahájením léčby bexarotenen normální nebo normalizovaná vhodným zásahem. Je nutno vyvinout maximální úsilí k udržení hladiny triacylglycerolů nižší než 4,52 mmol/l, aby se snížilo riziko klinických následků. Je-li hladina triacylglycerolů nalačno zvýšená nebo se během léčby zvýší, doporučuje se zahájit léčbu hypolipidemiky, a je-li to nutné, snížit dávky (z 300 mg/m²/den bexarotenu denně na 200 mg/m²/den, a je-li třeba, na 100 mg/m²/den) nebo přerušit léčbu. Podle údajů z klinických studií nebyla koncentrace bexarotenu ovlivněna současným podáváním atorvastatinu. Nicméně současné podávání gemfibrozilu se projevilo podstatným zvýšením koncentrace bexarotenu v plazmě, a proto se současné podávání gemfibrozilu s bexarotenen nedoporučuje (viz bod 4.5). Zvýšenou hladinu sérového cholesterolu je nutno léčit podle současné lékařské praxe.

Pankreatitida

Akutní pankreatitida spojená se zvýšenými hodnotami sérových triacylglycerolů nalačno byla v klinických studiích hlášena. Pacienti s CTCL, u nichž se objevují rizikové faktory pankreatitidy (např. pankreatitida v minulosti, nekontrolovaná hyperlipidemie, nadměrná konzumace alkoholu, nekontrolovaný diabetes mellitus, onemocnění žlučových cest a léčba, o níž je známo, že zvyšuje hladinu triacylglycerolů nebo je spojena s pankreatickou toxicitou), nesmí být léčeni bexarotenen vyjma případů, kdy je potenciální přínos vyšší než riziko.

Abnormality funkčních jaterních testů (JT)

Byly hlášeny zvýšené hodnoty výsledků JT související s užíváním bexarotenu. Na základě údajů z probíhajících klinických studií se zvýšené výsledky JT upravily během jednoho měsíce u 80 % pacientů po snížení dávky nebo po přerušení léčby. Je nutno dosáhnout výsledků JT jako před zahájením léčby a jaterní funkce je třeba pečlivě sledovat každý týden během prvního měsíce a později jednou za měsíc. Je třeba posoudit možnost pozastavení nebo přerušení léčby bexarotenen, pokud výsledky testů dosáhnou hodnoty vyšší než trojnásobek horního limitu normálních hodnot u AST, ALT nebo u bilirubinu.

Změny výsledků testu funkce štítné žlázy

U pacientů užívajících bexaroten byly pozorovány změny výsledků testu funkce štítné žlázy, nejčastěji ve formě reverzibilního snížení hladiny hormonů štítné žlázy (celkového thyroxinu [celkového T₄] a thyreotropinu (TSH)). Je nutno dosáhnout hodnot testu funkce štítné žlázy, které byly před zahájením léčby, a tuto funkci sledovat minimálně jednou za měsíc během léčby a podle výskytu příznaků hypotyreózy. Pacienti se symptomatickou hypotyreózou při léčbě bexarotenen byli léčeni suplementy hormonů štítné žlázy a příznaky vymizely.

Leukopenie

V klinických studiích byla zaznamenána leukopenie související s léčbou bexarotenen. Ve většině případů došlo k úpravě po snížení dávek nebo přerušení léčby. Před zahájením léčby je nutno stanovit počet bílých krvinek a diferenciál a toto vyšetření opakovat jednou za týden během prvního měsíce a později jednou za měsíc.

Anemie

V klinických studiích byla hlášena anemie související s léčbou bexarotenen. Před zahájením léčby je nutno stanovit hodnotu hemoglobinu, a pak jednou za týden v průběhu prvního měsíce a později jednou za měsíc. Sníženou hladinu hemoglobinu je nutno léčit podle současné lékařské praxe.

Psychiatrické poruchy

U pacientů léčených systémovými retinoidy včetně bexarotenu byly hlášeny deprese, zhoršení depresí, úzkost a změny nálady. Zvláštní péči je nutno věnovat pacientům s depresí v anamnéze. Pacienti musí být sledováni pro výskyt známek deprese a v případě nutnosti léčeni odpovídajícím způsobem.

Povědomí mezi rodinnými příslušníky nebo přáteli může napomoci odhalit případy zhoršení duševního zdraví.

Zakalení čočky

Po léčbě bexarotenem byl u některých pacientů pozorován dříve nezjištěný zákal čočky nebo změna preexistujícího zákalu, které nesouvisely s trváním léčby ani s velikostí dávky. Vzhledem k vysoké prevalenci a přirozenému výskytu katarakty u starších pacientů zúčastněných v klinických zkouškách nebyla zjevná souvislost mezi výskytem zákalu čočky a podáváním bexarotenu. Nicméně nežádoucí účinek dlouhodobé léčby bexarotenem na tvorbu zákalu čočky u lidí nebyl vyloučen. Pacienti léčení bexarotenem, u nichž se vyskytnou zrakové obtíže, musí podstoupit příslušné oftalmologické vyšetření.

Suplementace vitamínu A

Vzhledem ke vztahu bexarotenu k vitamínu A je třeba pacienty upozornit na to, aby omezili suplementaci vitamínu A na dávku ≤ 15000 IU/den, aby se vyloučilo riziko potenciálních toxických účinků.

Pacienti s diabetem mellitem

Při podávání bexarotenu je třeba věnovat pozornost pacientům užívajícím inzulin, látky zvyšující sekreci inzulinu (např. deriváty sulfonylmočoviny) nebo látky zvyšující citlivost na inzulin (např. inzulin-senzibilizátory na bázi thiazolidindionu). Bexaroten může známým mechanismem účinku potenciálně zvyšovat působení těchto látek, což vede k hypoglykémii. Nebyly hlášeny žádné případy hypoglykemie spojené s užíváním bexarotenu v monoterapii.

Fotosenzitivita

Byla zjištěna souvislost mezi užíváním retinoidů a fotosenzitivitou. Protože údaje z testů *in vitro* ukazují, že by bexaroten mohl mít účinek zvyšující citlivost na světlo, je třeba pacienty varovat, aby v průběhu léčby bexarotenem minimalizovali expozici slunečnímu záření a vyhýbali se soláriím.

Perorální antikoncepční prostředky

Bexaroten může potenciálně indukovat metabolické enzymy a tím teoreticky snižovat účinnost kombinovaných hormonálních antikoncepčních prostředků. Je-li tedy ženě ve fertilním věku navrhována léčba bexarotenem, je také nutná spolehlivá nehormonální forma antikoncepce, protože bexaroten patří do třídy léků s vysokým rizikem vzniku malformací u lidí.

Pediatrická populace

Targretin se nedoporučuje u dětí (mladších 18 let).

Targretin obsahuje malé množství sorbitolu. Pacienti s hereditární intolerancí fruktózy nemají tento léčivý přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinky jiných látek na bexaroten

Žádné formální studie hodnotící lékové interakce s bexarotenem nebyly provedeny. Na základě oxidativního metabolismu bexarotenu cytochromem P 450 3A4 (CYP3A4) lze teoreticky usuzovat, že jeho společné podávání s ostatními substráty CYP3A4, jako jsou ketokonazol, itraconazol, inhibitory proteázy, klarithromycin a erythromycin, může vést ke zvýšení koncentrací bexarotenu v plazmě. Kromě toho může společné podávání s induktory CYP3A4, např. rifampicinem, fenytoinem, dexamethazonem nebo fenobarbitalem, teoreticky způsobit snížení koncentrací bexarotenu v plazmě.

Je nutná obezřetnost v případě současného podávání CYP3A4 substrátů majících úzké terapeutické rozmezí jako např. některá imunosupresiva (cyklosporin, takrolimus, sirolimus),

stejně jako při současném podávání přípravku s cytotoxicky působícími látkami např. cyklofosfamidem, etoposidem, finasteridem, ifosfamidem, tamoxifenem a vinka-alkaloidy, na jejichž metabolizaci se CYP3A4 podílí.

Populační analýza koncentrací bexarotenu v plazmě pacientů s CTCL ukázala, že současné podávání gemfibrozilu vedlo k podstatnému zvýšení koncentrací bexarotenu v plazmě. Mechanismus této interakce není známý. Koncentrace bexarotenu nebyly za podobných podmínek ovlivněny současným podáváním atorvastatinu nebo levothyroxinu. Současné podávání gemfibrozilu s bexarotenem se nedoporučuje.

Účinek bexarotenu na jiné látky

Existují náznaky toho, že bexaroten může indukovat CYP3A4. Proto může opakované podávání bexarotenu vyústit v autoindukci jeho vlastního metabolismu a zvláště u dávek vyšších než 300 mg/m²/den může zvýšit rychlost metabolismu dalších látek metabolizovaných cytochromem P 450 3A4, např. tamoxifenu, a snížit jejich koncentrace v plazmě. Bexaroten tak může například snižovat účinnost perorálních antikoncepčních prostředků (viz body 4.4 a 4.6).

Bexaroten může potenciálně zvýšit účinek inzulínu, látek zvyšujících sekreci inzulínu (např. derivátů sulfonylmočoviny), nebo inzulín-senzibilizujících látek (např. thiazolidindiony), což vede k hypoglykémii (viz bod 4.4).

Interakce s laboratorními testy

Léčbou bexarotenem mohou být zvýrazněny hodnoty stanovení CA125 u pacientek s rakovinou vaječníku.

Interakce s potravinami

Při všech klinických studiích byly pacientům dávány pokyny, aby tobolky Targretinu užívali s jídlem nebo hned po jídle. V jedné klinické studii byly hodnoty AUC a C_{max} bexarotenu v plazmě podstatně vyšší po podání jídla obsahujícího tuky, než po podání roztoku glukózy. Protože jsou údaje o bezpečnosti a účinnosti, získané v průběhu klinických zkoušek, založeny na podávání s jídlem, doporučuje se, aby byly Targretin tobolky podávány s jídlem.

Na základě oxidačního metabolismu bexarotenu cytochromem P 450 3A4 lze usuzovat, že grapefruitový džus může teoreticky vést ke zvýšení plazmatických koncentrací bexarotenu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Adekvátní údaje o podávání bexarotenu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech ukázaly reprodukční toxicitu. Na základě porovnání expozice lidských pacientů a zvířat působení bexarotenu nebyla prokázána mez bezpečnosti ohledně teratogenního působení u lidí (viz bod 5.3). Bexaroten je v těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3).

Je-li tento lék neúmyslně užit během těhotenství nebo dojde-li během léčby tímto prostředkem k otěhotnění, musí být pacientka informována o možném ohrožení plodu.

Antikoncepce u mužů a žen

Ženy ve fertilním věku musí při užívání bexarotenu používat adekvátní antikoncepční přípravky. Nejpozději jeden týden před zahájením léčby musí být proveden citlivý těhotenský test (např. test obsahu beta podjednotky lidského choriového gonadotropinu v séru – beta-HCG) s negativním výsledkem. Účinná antikoncepce musí být používána od zjištění negativního výsledku těhotenského testu v průběhu celé doby podávání Targretinu a po dobu nejméně jednoho měsíce po jeho vysazení. Doporučuje se používat dvě spolehlivé formy antikoncepce současně. Bexaroten může potenciálně indukovat metabolické enzymy a tím teoreticky snižovat účinnost kombinovaných hormonálních antikoncepčních prostředků (viz 4.5). Pokud se tedy

plánuje léčba bexarotenem u ženy ve fertilním věku, doporučuje se také používat spolehlivou nehormonální antikoncepci. Pacienti mužského pohlaví, jejichž sexuální partnerky jsou těhotné, mohou otěhotnět nebo si nejsou jisté, zda nejsou těhotné, musí používat při pohlavním styku kondom v celém průběhu léčby bexarotenem a nejméně jeden měsíc poté.

Kojení

Není známo, zda se bexaroten vylučuje do mateřského mléka. Kojící matky nesmějí bexaroten užívat.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádná data o vlivu bexarotenu na fertilitu člověka. U psích samců byly popsány určité účinky (viz bod 5.3). Ovlivnění fertility nelze vyloučit.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. U pacientů užívajících Targretin však byly zaznamenány závratě a obtíže s viděním. Pacienti pociťující během léčby závratě a obtíže s viděním nesmějí řídit ani obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnost bexarotenu byla zkoumána v klinických studiích se 193 pacienty s CTCL, kteří užívali bexaroten až 118 týdnů, a u 420 onkologických pacientů s jiným onemocněním než CTCL v jiných studiích.

U 109 pacientů s CTCL, léčených doporučenou počáteční dávkou 300 mg/m²/den, byly nejčastějšími nežádoucími účinky léku hyperlipidemie ((primárně zvýšená hladina triacylglycerolů) 74 %), hypotyreóza (29 %), hypercholesterolemie (28 %), bolest hlavy (27 %), leukopenie (20 %), pruritus (20 %), astenie (19 %), vyrážka (16 %), exfoliativní dermatitida (15 %) a bolest (12 %).

Seznam nežádoucích účinků uspořádaný do tabulky

Následující nežádoucí účinky související s lékem byly hlášeny během klinických studií u pacientů s CTCL (N=109) léčených doporučenou počáteční dávkou 300 mg/m²/den. Frekvence výskytu nežádoucích účinků je klasifikována jako velmi častá (>1/10), častá (>1/100, <1/10), méně častá (>1/1 000, <1/100), vzácná (>1/10 000, <1/1 000) a velmi vzácná (<1/10 000).

V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 2 Nežádoucí účinky hlášené u pacientů v klinických studiích

Třída orgánových systémů (terminologie dle MedDRA)	Velmi časté	Časté	Méně časté
Poruchy krve a lymfatického systému	leukopenie	reakce podobná lymfomu lymfadenopatie hypochromní anemie ^{1,2,3}	krevní dyskrázie purpura poruchy srážlivosti prodloužená doba srážlivosti ^{2,3} anémie ¹ trombocytopenie ³ trombocytemie eozinofilie ¹

Třída orgánových systémů (terminologie dle MedDRA)	Velmi časté	Časté	Méně časté
			leukocytóza ² lymfocytóza
Endokrinní poruchy	hypotyreóza	poruchy štítné žlázy	hypertyreóza
Poruchy metabolismu a výživy	hyperlipemie hypercholesterolemie	přírůstek hmotnosti zvýšená sérová aspartátaminotransferáza zvýšená sérová alaninaminotransferáza zvýšená laktátdehydrogenáza kreatinin zvýšený hypoproteinemie	dna bilirubinemie ^{1,3} dusík močoviny v krvi zvýšený ¹ snížené lipoproteiny HDL
Poruchy nervového systému		závrať hypestezie insomnie	ataxie neuropatie vertigo hyperestezie deprese ^{1,2,3} agitovanost
Poruchy oka		suché oči oční problémy	specifikovaná katarakta ^{1,2,3} amblyopie ³ poruchy zorného pole léze rohovky abnormální vidění ^{1,2,3} blefaritida konjunktivitida ³
Poruchy ucha a labyrintu		hluchota	porucha ucha
Srdeční poruchy			tachykardie
Cévní poruchy		periferní otok	krvácení hypertenze edém ³ vazodilatace ^{1,2,3} křečové žíly
Gastrointestinální poruchy		zvracení průjem ^{1,3} nauzea ³ anorexie ¹ abnormální výsledky jaterních testů cheilitida ² sucho v ústech ^{2,3} zácpa flatulence	pankreatitida ^{1,3} selhání jater porucha gastrointestinálního systému ¹
Poruchy kůže a podkožní tkáně	exfoliativní dermatitida pruritus vyrážka	kožní vřed alopecie ¹ hypertrofie kůže kožní uzlík akné pocení suchá pokožka ^{2,3} kožní porucha	mokvání ¹ herpes simplex pustulózní vyrážka změny barvy kůže ³ porucha vlasů ¹ porucha nehtů ^{1,3}
Poruchy svalové a		kostní bolest artralgie	myastenien ¹

Třída orgánových systémů (terminologie dle MedDRA)	Velmi časté	Časté	Méně časté
kosterní soustavy a pojivové tkáně		myalgie	
Poruchy ledvin a močových cest			albuminurie ^{1,3} abnormální funkce ledvin
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	bolest bolest hlavy astenie	alergická reakce infekce třesavka ¹ bolest břicha změny hladiny hormonů ¹	novotvar horečka ^{1,2,3} celulitida parazitární infekce změny na slizničních tkáních ³ bolest zad ^{1,2,3} abnormální výsledky laboratorních testů

- 1: nežádoucí účinky byly pozorovány se zvýšenou frekvencí v případě, že bexaroten byl podáván v dávce >300 mg/m²/den
- 2: nežádoucí účinky byly pozorovány se zvýšenou frekvencí v případě, že bexaroten byl podáván v dávce 300 mg/m²/den u pacientů s rakovinou jiného typu než CTCL
- 3: nežádoucí účinky byly pozorovány se zvýšenou frekvencí v případě, že bexaroten byl podáván v dávce >300 mg/m²/den (při porovnání s podáváním pacientům s CTCL v dávce 300 mg/m²/den) u pacientů s nádory jiného typu než CTCL

Další nežádoucí účinky, pozorované při podávání mimo meze doporučeného dávkování a indikací (tj. při podávání pacientům s CTCL v počáteční dávce >300 mg/m²/den nebo při indikaci nádorů jiného typu než CTCL):

Nově pozorované nežádoucí účinky

Ekchymóza, petechie, abnormální leukocyty, snížené množství tromboplastinu, abnormální erytrocyty, dehydratace, zvýšená hladina gonadotropního luteinizačního hormonu, úbytek tělesné hmotnosti, zvýšená hladina alkalické fosfatázy, zvýšená hladina kreatinfosfokinázy, zvýšená hodnota lipázy, zvýšené množství vápníku v krvi, migréna, periferní neuritida, změněná citlivost, hypertonie, zmatenost, úzkost, emocionální labilita, spavost, snížené libido, nervozita, šeroslepost, nystagmus, abnormální slzení, tinitus, poruchy chuti, bolesti na hrudníku, srdeční arytmie, poruchy periferních cév, generalizovaný edém, hemoptýza, dyspnoe, zhoršení kašle, sinusitida, zánět hltanu, dysfagie, tvoření vředů v ústech, ústní moniliáza, stomatitida, dyspepsie, žízeň, abnormální stolice, říhání, vesikulobulózní vyrážka, makulopapulózní exantém, křeče dolních končetin, krev v moči, soubor chřipkových příznaků, bolesti v pánevní krajině, tělesný zápach.

Byly také pozorovány ojedinělé výskyty následujících nežádoucích účinků: útlum kostní dřeně, snížená hladina protrombinu, snížená hladina gonadotropního luteinizačního hormonu, zvýšená amyláza, snížená hladina sodíku, snížená hladina draslíku, nadbytek kyseliny močové v krvi, snížená hladina cholesterolu, snížená hladina tuků, snížená hladina hořčíku, abnormální chůze, strnulost, cirkumorální parestezie, abnormální myšlení, bolesti očí, hypovolemie, subdurální hematoma, městnavé srdeční selhání, bušení srdce, epistaxe, vaskulární anomálie, vaskulární poruchy, bledost, zánět plic, respirační onemocnění, onemocnění plic, onemocnění pohrudnice, zánět žlučníku, poškození jater, žloutenka, cholestatická žloutenka, melena, zvracení, laryngospasmus, tenesmus, rinitida, zvýšená chuť k jídlu, zánět dásní, pásový opar, psoriáza, furunkulóza, kontaktní dermatitida, mazotok, lichenoidní dermatitida, artritida, onemocnění kloubů, retence moči, zhoršené močení, polyurie, noční močení, impotence, abnormální močení, zvětšení prsou, karcinom, zvýšená citlivost na světlo, otok obličeje, malátnost, virové infekce, břišní distenze.

Vyšší výskyt většiny nežádoucích účinků byl zaznamenán při dávkách převyšujících 300 mg/m²/den. Všeobecně vymizely bez následků po snížení dávky nebo přerušení léčby. Nicméně mezi 810 pacienty léčenými bexarotenem, a to včetně těch, jejichž onemocnění nebylo maligní, byly tři závažné nežádoucí účinky s fatálními následky (akutní pankreatitida, subdurální hematom a selhání jater). Z nich bylo selhání jater následně určeno jako nesouvisející s bexarotenem; jednalo se o jedinou reakci u pacienta s CTCL.

K hypotyreóze obvykle dochází 4-8 týdnů po zahájení léčby. Může být asymptomatická a reaguje na léčbu thyroxinem. Po ukončení léčby vymizí.

Bexaroten má odlišný profil nežádoucích účinků než jiné perorální retinoidy, které nemají selektivní účinek na receptory X (RXR). Díky své primární vazbě na receptory RXR má bexaroten menší tendenci vyvolávat toxické účinky na sliznice, pokožku, nehty a vlasy a způsobovat bolesti kloubů a svalů, což jsou účinky často hlášené u přípravků s vazbou na receptory kyseliny retinové (RAR).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**.

4.9 Předávkování

Nebyl hlášen žádný případ předávkování přípravkem Targretin. Předávkování vždy musí být léčeno podpůrnou symptomatickou léčbou podle symptomů, které se vyskytnou u konkrétního pacienta.

Během klinických studií byly podávány dávky do 1000 mg/m²/den bez známek akutní toxicity. Jednotlivé dávky 1500 mg/kg (9000 mg/m²) a 720 mg/kg (14400 mg/m²) byly tolerovány bez významné toxicity u potkanů a psů.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: jiná cytostatika, ATC kód: L01XF03.

Mechanismus účinku

Bexaroten je syntetická sloučenina, jejíž biologické účinky jsou zprostředkovány selektivní vazbou na α , β a γ receptory RXR a jejich aktivací. Jakmile jsou tyto receptory aktivovány, fungují jako transkripční faktory, které regulují procesy, jako jsou například buněčná diferenciací a proliferace, apoptóza a zvýšení citlivosti na inzulín. Schopnost receptorů RXR tvořit heterodiméry s různými partnerskými receptory, které hrají důležitou roli v činnosti a ve fyziologii buněk, naznačuje, že biologické účinky bexarotenu jsou mnohem různorodější než účinky látek, které aktivují receptory RAR. *In vitro* inhibuje bexaroten růst nádorových buněčných linií pocházejících z hematopoetických a skvamózních buněk. Bexaroten *in vivo* způsobuje u některých živočišných modelů regresi nádorů a u jiných zabraňuje indukci nádorů. Přesný mechanismus účinku bexarotenu při léčbě lymfomů kožních T-buněk (CTCL – cutaneous T-cell lymphoma) však není znám.

Klinické výsledky

Tobolky bexarotenu byly hodnoceny v klinických studiích se 193 pacienty s CTCL, z nichž 93 mělo pokročilé stadium choroby odolávající předchozí celkové léčbě. Z 61 pacientů, léčených počátečními dávkami 300 mg/m²/den, dosahovalo celkový poměr odpovědi podle globálního posudku lékaře 51 % (31/61), přičemž procento úplné klinické odpovědi činilo 3 %. Odpovědi byly určeny také skóre pěti klinických příznaků (plocha povrchu, erytém, vyvýšení strupu, odlupování a hypo/hyperpigmentace), které bralo v úvahu též všechny mimokožní projevy CTCL. Celkové procento odpovědi podle tohoto složeného hodnocení činilo 31 % (19/61), přičemž procento úplné klinické odpovědi činilo 7 % (4/61).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Poměr absorpce/dávka: farmakokinetika byla lineární do dávky 650 mg/m². Hodnoty poločasu celkové eliminace se pohybovaly obecně mezi jednou a třemi hodinami. Po opakovaném podání jedné dávky denně byly u některých pacientů při úrovni dávek ≥ 230 mg/m² hodnoty $C_{\max}$ a AUC nižší než příslušné hodnoty u jednorázové dávky. Nebyly pozorovány žádné důkazy dlouhodobé akumulace. Při doporučené úrovni počáteční denní dávky (300 mg/m²) byly farmakokinetické parametry bexarotenu u jednorázové dávky a u opakované denní dávky podobné.

Distribuce

Vazba na proteiny/distribuce: bexaroten je ve vysoké míře (>99%) vázán na plazmatické proteiny. Příjem bexarotenu orgány nebo tkáněmi nebyl hodnocen.

Biotransformace

Metabolismus: mezi metabolity bexarotenu v plazmě patří m.j. 6- a 7-hydroxy-bexaroten a 6- a 7-oxo-bexaroten. Studie *in vitro* naznačují, že hlavním izoenzymem cytochromu P 450, který je zodpovědný za tvorbu oxidativních metabolitů, je cytochrom P 450 3A4 a že další metabolickou dráhou je glukuronidace. Z vazebných studií metabolitů *in vitro*, z jejich profilu aktivace retinoidního receptoru a z poměrného zastoupení jednotlivých metabolitů v plazmě vyplývá, že tyto metabolity mají malý vliv na farmakologický profil aktivace retinoidního receptoru bexarotenem.

Eliminace

Eliminace: bexaroten ani jeho metabolity nejsou vylučovány močí v žádném patrném množství. Stanovená clearance ledvin pro bexaroten je méně než 1 ml/min. Vylučování ledvinami není významnou drahou eliminace bexarotenu.

Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientů

Věk: Na základě populační farmakokinetické analýzy dat pro 232 pacientů ve věku ≥ 65 let a 343 pacientů ve věku < 65 let, věk nemá žádný statisticky významný vliv na farmakokinetiku bexarotenu.

Tělesná hmotnost a pohlaví: Na základě analýzy dat z populační farmakokinetiky 614 pacientů s hmotnostním rozmezím 26 až 145 kg se zdánlivá clearance bexarotenu zvyšuje s rostoucí tělesnou hmotností. Pohlaví nemá statisticky významný vliv na farmakokinetiku bexarotenu.

Rasa: Na základě populační farmakokinetické analýzy dat pro 540 pacientů bílé rasy a 44 pacientů černé rasy je farmakokinetika bexarotenu podobná u bělochů i černochů. Nejsou k dispozici dostatečné údaje pro hodnocení možných rozdílů ve farmakokinetice bexarotenu pro jiné rasy.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Bexaroten není genotoxický. Studie karcinogenity nebyly prováděny. Studie vlivu na fertilitu nebyly prováděny; u pohlavně nedospělých psích samců však byla pozorována reverzibilní aspermatogeneze (28denní studie) a degenerace varlat (91denní studie). Když byl bexaroten podáván pohlavně dospělým psům po dobu šesti měsíců, nebyly pozorovány žádné testikulární účinky. Nelze vyloučit vliv na plodnost. U laboratorních zvířecích druhů byl bexaroten spolu s většinou retinoidů teratogenní a embryotoxický při celkových expozicích, jakých lze klinicky dosáhnout i u lidí. U potkanů a psů léčených bexarotenem došlo při celkových expozicích, jakých lze klinicky dosáhnout u lidí, k opakovaným případům ireverzibilní katarakty zadní plochy čočky. Etiologie tohoto nálezu není známa. Nežádoucí účinek dlouhodobé léčby bexarotenem na vznik katarakty u lidí nebyl vyloučen.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolek:

makrogol
polysorbát
povidon
butylhydroxyanisol

Plášť tobolek:

želatina
dehydratovaný sorbitol a glycerol (1:1) (glycerol 85%, sorbitol, roztok dehydratovaného sorbitolu 85%, mannitol a voda)
oxid titaničitý (E171)
černý inkoust (SDA 35 alkohol (ethanolðyl-acetát), propylenglykol (E1520), černý oxid železitý (E172), poly(vinyl-acetát)-ftalát, čištěná voda, isopropylalkohol, makrogol 400, roztok amoniaku 28%)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.
Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lahvička z polyethylenu s vysokou hustotou, s dětským bezpečnostním uzávěrem, obsahující 100 tobolek.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/01/178/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 29. březen 2001

Datum posledního prodloužení registrace: 24. dubna 2006

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

Eisai GmbH
Edmund-Rumpler-Straße 3
60549 Frankfurt am Main
Německo

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Neuplatňuje se.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU**TEXT NA KRABÍČCE A TEXT NA ŠTÍTKU LAHVIČKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Targretin 75 mg měkké tobolky
bexarotenum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna tobolka obsahuje bexarotenum 75 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje sorbitol. Více informací naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

100 měkkých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Spolknout vcelku.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT
UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.
Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/01/178/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Targretin 75 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Targretin 75 mg měkké tobolky bexarotenum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Targretin a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Targretin užívat
3. Jak se přípravek Targretin užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Targretin uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Targretin a k čemu se používá

Léčivá látka přípravku Targretin, bexaroten, patří do skupiny léků nazývaných retinoidy, které jsou příbuzné vitaminu A. Tobolky přípravku Targretin užívají pacienti s pokročilou formou lymfomu kožních T-buněk (CTCL), u nichž toto onemocnění neodpovídá na jinou léčbu. CTCL je stav, při kterém se určité buňky lymfatického systému člověka, zvané T-lymfocyty, mění v rakovinné a postihují kůži.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Targretin používat

Neužívejte přípravek Targretin:

- jestliže jste alergický(á) na bexaroten nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6);
- jestliže jste těhotná nebo kojíte nebo pokud můžete otěhotnět a nepoužíváte účinné antikoncepční prostředky;
- jestliže jste v minulosti trpěl(a) zánětem slinivky břišní, jestliže máte nekontrolované zvýšené hodnoty krevních tuků (vysoký cholesterol nebo vysokou hladinu triacylglycerolů), jestliže máte hypervitaminózu A, jestliže máte nekontrolované onemocnění štítné žlázy, jestliže máte nedostatečnou funkci jater nebo jestliže v současné době trpíte celkovou infekcí.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Targretin se poraďte se svým lékařem.

- jestliže je vám známo, že jste alergický(á) na retinoidy (příbuzné s vitaminem A), trpíte onemocněním jater, máte vysoký obsah tuků v krvi nebo užíváte léky, které mohou způsobit vysoký obsah tuků v krvi, máte nekontrolovaný diabetes mellitus (cukrovku),

trpěli jste onemocněním žlučníku nebo žlučových cest nebo konzumujete nadměrné množství alkoholu.

- jestliže se u Vás někdy vyskytly problémy postihující duševní zdraví včetně deprese, sklonů k agresivitě nebo změn nálady. Užívání přípravku Targretin může ovlivnit Vaši náladu.

Před zahájením léčby bude patrně nutné provést stanovení hladiny krevních tuků a toto stanovení opakovat během léčby v týdenních intervalech, později jednou za měsíc po dobu užívání tohoto přípravku.

Před zahájením léčby bude pomocí krevních testů zhodnocena funkce vašich jater a štítné žlázy a zkontrolován počet červených a bílých krvinek; tyto hodnoty se budou v průběhu léčby sledovat.

Pokud budete pociťovat v průběhu léčby zrakové obtíže, bude pravděpodobně potřebné pravidelné oční vyšetření.

Co nejvíce omezte pobyt na slunci a nechod'te do solária.

V průběhu léčby neužívejte více než 15 000 mezinárodních jednotek (IU) vitamínu A denně.

Problémy postihující duševní zdraví

Některých změn ve Vaší náladě a chování si nemusíte všimnout, a proto je velmi důležité, abyste své přátele a rodinu informovali, že tento léčivý přípravek může ovlivnit Vaši náladu a chování. Umožní jim to povšimnout si případných změn a pomoci Vám rozpoznat případné problémy, o kterých je nutné si promluvit s lékařem.

Děti a dospívající

Targretin tobolky nesmějí užívat děti ani dospívající.

Další léčivé přípravky a přípravek Targretin

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat; zejména se to týká léků, které obsahují

- ketokonazol a itraconazol (používaných k léčbě plísňových infekcí),
- erythromycin, klarithromycin a rifampicin (používaných k léčbě bakteriální infekcí),
- fenytoin a fenobarbital (používaných k léčbě záchvatů),
- gemfibrozil (používaných ke snížení vysoké hladiny krevních tuků, například cholesterolu a triacylglycerolů),
- vitamin A, inhibitory proteázy (používaných k léčbě virových infekcí),
- a léků obsahujících tamoxifen (používaných k léčbě některých forem rakoviny),
- dexamethazon (používaný k léčbě zánětlivých stavů).
- inzulin, látky zvyšující sekreci inzulinu, nebo látky zvyšující citlivost na inzulin (používaných k léčbě cukrovky).

Je to velmi důležité, protože současné užívání více než jednoho léku může někdy posílit nebo oslabit účinek těchto léků.

Přípravek Targretin s jídlem a pitím

Targretin se má užívat při jídle (viz bod 3). Pokud pravidelně konzumujete grapefruity nebo grapefruitový džus, poraďte se s lékařem, protože tyto potraviny mohou ovlivnit reakci Vašeho těla na léčbu Targretinem.

Těhotenství a kojení

Targretin může ohrozit vývoj plodu. **NEUŽÍVEJTE** Targretin pokud jste těhotná nebo kojíte. Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Jestliže jste schopna otěhotnět, musíte nejpozději jeden týden před zahájením léčby absolvovat těhotenský test, který potvrdí, že nejste těhotná. Musíte používat účinnou antikoncepci (prostředek zabraňující početí), a to nepřetržitě jeden měsíc před zahájením léčby, po dobu léčby a nejméně jeden měsíc po jejím ukončení. Doporučuje se používat dva spolehlivé antikoncepční prostředky současně. Pokud užíváte hormonální antikoncepci (například antikoncepční pilulky), máte se poradit se svým lékařem.

Jste-li muž a Vaše partnerka je těhotná nebo by mohla otěhotnět, musíte při pohlavním styku používat kondom po celou dobu užívání bexarotenu a nejméně jeden měsíc po užití poslední dávky.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Vliv přípravku Targretin na schopnost řídit motorová nebo obsluhovat stroje není znám. Pociťujete-li během léčby závratě nebo máte-li zrakové potíže, neříďte a neobsluhujte stroje.

Přípravek Targretin obsahuje sorbitol a butylhydroxyanisol

Targretin obsahuje malé množství sorbitolu (typ cukru). Pokud trpíte nesnášenlivostí některých cukrů, poraďte se s lékařem předtím, než užijete tento léčivý přípravek. Butylhydroxyanisol je látka dráždivá slizniční tkáň; proto se tobolky musí polknout neporušené a nesmí se rozkousat.

3. Jak se přípravek Targretin užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Lékař vám předepíše vhodnou dávku.

Doporučená dávka přípravku je 4 až 10 tobolek, které se užívají jednou denně. Užívejte předepsaný počet tobolek každý den ve stejnou dobu s jídlem. Tobolky je možno užít bezprostředně před jídlem, během něj nebo po něm, podle toho, co Vám vyhovuje lépe. Tobolky je nutno polknout celé a nerozkousané.

Jak dlouho se Targretin užívá

Ačkoli někteří pacienti pocítí zlepšení již v průběhu několika prvních týdnů, většina pacientů potřebuje ke zlepšení stavu několik měsíců nebo i delší dobu.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Targretin, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) více přípravku Targretin, než je předepsaná dávka, musíte kontaktovat svého lékaře.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Targretin

Jestliže jste zapomněl(a) užít jednu dávku, vezměte si příští dávku s následujícím jídlem v tentýž den a následující den si vezměte svou běžnou dávku jako obvykle. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Targretin

Váš lékař rozhodne, jak dlouho máte užívat přípravek Targretin a kdy má být léčba ukončena. Přípravek nepřestávejte užívat, pokud o tom nerozhodl Váš lékař.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Pokud při užívání Targretinu pocítíte jakékoli zhoršení svého stavu, okamžitě informujte svého lékaře. Někdy je nezbytné upravit dávky nebo přerušit léčbu. Váš lékař vám poradí, jak postupovat.

U pacientů s CTCL, léčených doporučenou denní dávkou, byly zaznamenány následující nežádoucí účinky:

Velmi časté (které se mohou objevit u více než 1 z 10 léčených pacientů):

snížený počet bílých krvinek;
snížená hladina hormonů štítné žlázy;
zvýšená hladina krevních tuků (triacylglycerolů a cholesterolu);
kožní reakce (svědění, zčervenání, podráždění, olupování);
bolest hlavy, únava, bolest.

Časté (které se mohou objevit až u 1 z 10 léčených pacientů):

snížený počet červených krvinek, zduření lymfatických uzlin, zhoršení lymfomu;
poruchy štítné žlázy;
zvýšené hodnoty jaterních enzymů, zhoršená funkce ledvin, nízký obsah bílkovin v krvi,
přírůstek na váze;
nespavost, závratě, snížená kožní citlivost;
suché oči, hluchota, neobvyklé pocity v očích včetně podráždění a tíhy;
otoky nohou a paží;
pocit na zvracení, průjem, sucho v ústech, suché rty, ztráta chuti k jídlu, zácpa, plynatost,
abnormální hodnoty jaterních testů, zvracení;
suchá pokožka, kožní poruchy, vypadávání vlasů, kožní ulcerace, akné, ztlustění kůže, uzlíky v
kůži, zvýšené pocení;
bolesti kloubů, kostí, svalů;
zimnice, bolesti břicha, alergické reakce, infekce.

Méně časté (které se mohou objevit až u 1 ze 100 léčených pacientů):

krevní poruchy, eosinofilie, leukocytóza, lymfocytóza, purpura, zvýšený nebo snížený počet
krevních destiček;
zvýšená funkce štítné žlázy;
zvýšená hladina bilirubinu v krvi, zhoršení funkce ledvin, dna, snížená hladina cholesterolu
HDL;
podrážděnost, obtíže s rovnováhou, deprese, zvýšená citlivost kůže na dotyk, abnormální
nervové čítí, závratě;
abnormální vidění, rozostřené vidění, zánět očních víček, šedý zákal, zánět bělma, poškození
oční rohovky, poruchy sluchu, defekt zorného pole;
otoky, krvácení, vysoký krevní tlak, rychlý puls, viditelné zvětšení žil, rozšíření krevních cév;
poruchy zažívání, selhání jater, zánět slinivky břišní;
změny vlasů, herpes simplex, poruchy nehtů, pustulární vyrážka, mokvání, změna barvy kůže;
svalová ochablost;
bílkoviny v moči, abnormální funkce ledvin;
bolesti v zádech, kožní infekce, horečka, parazitární infekce, abnormální výsledky laboratorních
testů, změny na sliznicích, nádory.

Mezi vzácné nežádoucí účinky se smrtelnými následky patří akutní zánět slinivky, krvácení do mozku a jaterní selhání.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Targretin uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na obalu. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C. Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Targretin obsahuje

Léčivou látkou je bexarotenum, jedna tobolka Targretinu obsahuje bexarotenum 75 mg. Pomocnými látkami jsou makrogol, polysorbát, povidon a butylhydroxyanisol.

Plášť tobolky sestává ze želatiny, dehydratovaného sorbitolu a glycerolu (1:1) (glycerol 85%, sorbitol, roztok dehydratovaného sorbitolu 85%, mannitol a voda), oxidu titaničitýho (E171) a černého inkoustu (SDA 35 alkohol (ethanolðyl-acetát), propylenglykol (E1520), černý oxid železitý (E172), poly(vinyl-acetát)-ftalát, čištěná voda, isopropylalkohol, makrogol 400, roztok amoniaku 28%).

Jak přípravek Targretin vypadá a co obsahuje toto balení

Targretin se dodává ve formě měkkých tobolek k vnitřnímu užití (perorální podání) v bílé lahvičce z umělé hmoty, obsahující 100 tobolek.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

Eisai GmbH
Edmund-Rumpler-Straße 3
60549 Frankfurt am Main
Německo

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.