

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Targretin 75 mg zachte capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke capsule bevat 75 mg bexaroteen.

Hulpstof(fen) met bekend effect: sorbitol

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Zachte capsule.

Gebroken-wit omhulsel, bevat een vloeibare suspensievulling, en bedrukt met “Targretin”.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Targretin is aangewezen voor de behandeling van huidandoeningen bij volwassen patiënten met een gevorderd stadium van cutaan T-cel lymfoom (CTCL) ongevoelig voor ten minste één systemische behandeling.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Targretin dient alleen worden ingesteld en onderhouden door artsen die ervaring hebben met behandeling van patiënten met CTCL.

Dosering

De aanbevolen aanvangsdosis is 300 mg/m²/dag. De aanvangsdosis op basis van de lichaamsoppervlakte als volgt berekend:

Tabel 1 Aanbevolen aanvangsdosis

Aanvangsdosis (300 mg/m ² /dag)		Aantal Targretin-capsules van 75 mg
Lichaamsoppervlakte (m ²)	Totale dagdosis (mg/dag)	
0,88 - 1,12	300	4
1,13 - 1,37	375	5
1,38 - 1,62	450	6
1,63 - 1,87	525	7
1,88 - 2,12	600	8
2,13 - 2,37	675	9
2,38 - 2,62	750	10

Richtlijnen voor dosiswijzigingen

De 300 mg/m²/dagdosis mag worden verminderd tot 200 mg/m²/dag dan tot 100 mg/m²/dag, of tijdelijk worden onderbroken wegens toxiciteit. Als de toxiciteit onder controle is mogen de

doses voorzichtig worden opgevoerd. Met gepaste klinische monitoring kunnen individuele patiënten therapeutisch gebaat zijn bij doses boven 300 mg/m²/dag. Doses groter dan 650 mg/m²/dag zijn niet geëvalueerd bij patiënten met CTCL. In klinische studies werden Targretin-capsules gedurende maximaal 118 weken toegediend aan patiënten met CTCL. De behandeling moet worden voortgezet zolang de patiënt er baat bij heeft.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van bexaroteen bij kinderen (onder de 18 jaar) zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Oudere patiënten

In klinische studies was 61% van het totaal aantal patiënten met CTCL 60 jaar of ouder en 30% was 70 jaar of ouder. Globaal waren er geen verschillen in veiligheid tussen patiënten van 70 jaar of ouder en jongere patiënten, maar het kan niet worden uitgesloten dat sommige ouderen gevoeliger zijn voor bexaroteen. Voor oudere patiënten moet de standaarddosis worden gebruikt.

Patiënten met nierfunctiestoornissen

Er zijn geen formele studies uitgevoerd bij patiënten met nierinsufficiëntie. Klinische farmacokinetische gegevens tonen aan dat bexaroteen en zijn metabolieten slechts in lichte mate via de urine worden uitgescheiden. Bij alle geëvalueerde patiënten was de geschatte nierklaring van bexaroteen minder dan 1 ml/minuut. Wegens de beperkte gegevens moeten patiënten met nierinsufficiëntie tijdens een therapie met bexaroteen nauwlettend worden gevolgd.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Targretin capsules dienen te worden ingenomen als eenmalige orale dosis tijdens de maaltijd. Op de capsules mag niet worden gekauwd.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen

Zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen effectieve contraceptiva gebruiken

Pancreatitis in de voorgeschiedenis

Ongeregelde hypercholesterolemie

Ongeregelde hypertriglyceridemie

Hypervitaminose A

Ongeregelde schildklierziekte

Leverinsufficiëntie

Voortdurende systemische infectie

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen

Targretin-capsules moeten met terughoudendheid worden gebruikt bij patiënten met een bekende overgevoeligheid voor retinoïden. Er zijn geen klinische gevallen van kruisreactiviteit vastgesteld. Patiënten die bexaroteen-capsules krijgen, mogen geen bloed geven voor transfusie. Gebutyleerd hydroxyanisol, een bestanddeel in Targretin, kan irritatie van het slijmvlies veroorzaken; daarom moeten de capsules in hun geheel worden doorgeslikt en u mag er niet op kauwen.

Lipiden

Hyperlipidemie is in klinische studies geassocieerd met het gebruik van bexaroteen. Nuchtere waarden van bloedlipiden (triglyceriden en cholesterol) moeten worden bepaald voorafgaande aan de bexaroteen-therapie en moeten vervolgens om de week worden bepaald totdat de reactie van de lipiden op bexaroteen bekend is, gewoonlijk binnen twee tot vier weken, en daarna moeten ze minstens eenmaal per maand worden bepaald. De nuchtere triglyceridenwaarden moeten normaal of met gepaste interventie genormaliseerd zijn voorafgaand aan de bexaroteen-therapie. Men moet er alles aan doen om de triglyceridenwaarden onder 4,52 mmol/l te houden om zo het risico op klinische sequela te beperken. Als de triglyceriden in nuchtere toestand verhoogd zijn of worden tijdens de behandeling, moet een antilipemitherapie worden ingesteld, en indien nodig, dosisreducties (van 300 mg/m²/dag bexaroteen tot 200 mg/m²/dag, en indien nodig tot 100 mg/m²/dag) of moet de behandeling worden stopgezet. Gegevens van klinische studies tonen aan dat de bexaroteen-concentraties niet beïnvloed werden door gelijktijdige toediening van atorvastatin. Gelijktijdige toediening van gemfibrozil resulteerde echter in significant verhoogde plasmaconcentraties van bexaroteen; gelijktijdige toediening van gemfibrozil met bexaroteen wordt dan ook afgeraden (Zie rubriek 4.5). Verhoging van serumcholesterol moet volgens de bestaande medische praktijk worden behandeld.

Pancreatitis

Acute pancreatitis geassocieerd met verhoogde serumtriglyceridenwaarden in nuchtere toestand is in klinische studies gemeld. Patiënten met CTCL en risicofactoren voor pancreatitis (b.v. vroegere episodes van pancreatitis, ongeregelde hyperlipidemie, overmatig alcoholgebruik, ongeregelde diabetes mellitus, ziekte met betrekking tot het galkanaal, en medicatie waarvan bekend is dat ze de triglyceridenwaarden verhoogt of die toxisch is voor de pancreas) mogen niet met bexaroteen worden behandeld, tenzij het mogelijke voordeel opweegt tegen het risico.

Afwijkingen leverfunctietest (LFT)

Verhoogde LFT waarden zijn in verband gebracht met het gebruik van bexaroteen. Op basis van gegevens van lopende klinische studies verdwenen de verhoogde LFT -waarden binnen een maand bij 80% van de patiënten na dosisreductie of behandelingsstop. Men dient eerst de LFT waarden in de uitgangssituatie vast te stellen, en deze dan wekelijks in de eerste maand en daarna maandelijks te controleren. Als de testresultaten de bovengrens van normale waarden voor SGOT/AST, SGPT/ALT of bilirubine meer dan driemaal overschrijden, moet men overwegen de behandeling met bexaroteen te onderbreken of te stoppen.

Veranderingen schildklierfunctietest

Bij patiënten die met bexaroteen werden behandeld, zijn wijzigingen in de functionele schildklierfunctietesten vastgesteld, meestal een reversibele reductie van thyroïdhormoon (totaal thyroxine [total T₄]) en thyroïd-stimulerend hormoon (TSH) waarden. Men dient eerst de waarden van de schildklierfunctietesten in de uitgangssituatie vast te stellen, en deze dan minstens maandelijks tijdens de behandeling en wanneer symptomen optreden die consistent zijn met hypothyroïdie te controleren. Patiënten met symptomatische hypothyroïdie werden tijdens een bexaroteen-therapie behandeld met schildklierhormoon-supplementen, waarmee de symptomen verdwenen.

Leukopenie

Leukopenie is in klinische studies in verband gebracht met bexaroteen-therapie. De meeste gevallen waren reversibel na dosisverlaging of het stopzetten van de behandeling. Men dient eerst de waarden van de witte bloedcellen met de differentiële telling in de uitgangssituatie vast te stellen, dan wekelijks in de eerste maand en verder maandelijks.

Anemie

Anemie is in klinische studies in verband gebracht met bexaroteen-therapie. Men dient eerst de waarden van hemoglobine in de uitgangssituatie vast te stellen, dan wekelijks in de eerste maand en verder maandelijks. Een verlaagde hemoglobineconcentratie moet volgens de bestaande medische praktijk worden behandeld.

Psychische stoornissen

Depressie, verergerde depressie, angst en stemmingsveranderingen zijn gemeld bij patiënten die zijn behandeld met systemische retinoïden, waaronder bexaroteen. Er moet bijzondere aandacht worden besteed aan patiënten met een voorgeschiedenis van depressie. Patiënten moeten worden gecontroleerd op tekenen van depressie en worden doorverwezen om, indien nodig, te worden behandeld. Meldingen door familieleden of vrienden kunnen nuttig zijn om een verslechtering van de mentale gezondheidstoestand te detecteren.

Lensopaciteit

Na een bexaroteen-behandeling vertoonden sommige patiënten niet eerder ontdekte lensopaciteit of een verandering van lensopaciteit niet verwant met de duur of dosering van de behandeling. Gelet op de hoge prevalentie en natuurlijke snelheid van staarvorming bij de oudere patiënten in de klinische studies, was er ogenschijnlijk geen verband tussen de incidentie van lenstroebelings en toediening van bexaroteen in de klinische studies. Het wordt echter niet uitgesloten dat bij een langdurige behandeling met bexaroteen bij de mens, lensopaciteit als bijwerking kan optreden. Daarom moet elke patiënt die met bexaroteen wordt behandeld en visusklachten heeft, een oftalmologisch onderzoek ondergaan.

Vitamine A-suppletie

Wegens de verwantschap van bexaroteen met vitamine A is het raadzaam om vitamine A-supplementen te beperken tot ≤ 15.000 IU/dag om potentiële bijkomende toxische effecten te vermijden.

Patiënten met diabetes mellitus

Bexaroteen moet voorzichtig worden toegediend aan patiënten die insuline gebruiken of middelen die de insulinesecretie bevorderen (b.v. sulfonylurea), of insuline- 'sensitisers' (b.v. thiazolidinediones). Op basis van het bekende werkingsmechanisme kan bexaroteen de werking van deze middelen versterken en een hypoglycemie veroorzaken. Tot dusver zijn geen gevallen van hypoglycemie bij gebruik van bexaroteen als monotherapie vastgesteld.

Lichtgevoeligheid

Het gebruik van sommige retinoïden is in verband gebracht met lichtgevoeligheid. Men raadt de patiënten aan zich tijdens de bexaroteen-therapie zo weinig mogelijk aan de zon of aan zonnelampen bloot te stellen, want uit *in vitro* gegevens blijkt dat bexaroteen een zwak lichtsensitiserend effect kan hebben.

Orale anticonceptiva

Bexaroteen kan mogelijk metabolische enzymen induceren en daardoor theoretisch de werking van oestroprogestieve anticonceptiva verminderen. Als behandeling met bexaroteen bedoeld is voor een vrouw in de vruchtbare leeftijd, dan is ook een betrouwbaar niet-hormonaal anticonceptiemiddel noodzakelijk omdat bexaroteen tot die groep medicijnen behoort waarbij risico op afwijkingen bij de geboorte hoog is.

Pediatrische patiënten

Targretin wordt niet aanbevolen bij kinderen (beneden 18 jaar).

Targretin bevat een klein hoeveelheid sorbitol. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie dienen dit geneesmiddel daarom niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Invloed van andere stoffen op bexaroteen

Er is geen formeel onderzoek gedaan naar de geneesmiddeleninteracties met bexaroteen. Op basis van het oxidatieve metabolisme van bexaroteen door cytochroom P450 3A4 (CYP3A4),

kan gelijktijdig toedienen met andere CYP3A4-substraten zoals ketoconazol, itraconazol, proteaseremmers, clarithromycine en erythromycine de bexaroteenconcentraties in plasma theoretisch verhogen. Daarnaast kan gelijktijdig toedienen met CYP3A4-inductoren zoals rifampicine, fenytoïne, dexamethason of fenobarbital de bexaroteen-concentraties in het plasma theoretisch verlagen.

Men wordt geadviseerd voorzichtig te zijn bij een combinatie met CYP3A4-substraten die een smalle therapeutische marge hebben d.w.z. immunosuppressiva (ciclosporine, tacrolimus, sirolimus) evenals CYP3A4-gemetaboliseerde cytotoxica, d.w.z. cyclofosfamide, etoposide, finasteride, ifosfamide, tamoxifen, vinca-alkaloïden.

Een populatieanalyse van bexaroteen-concentraties in het plasma bij patiënten met CTCL wees uit dat gelijktijdige toediening van gemfibrozil resulteerde in een significante stijging van bexaroteen-concentraties in het plasma. Het mechanisme van deze interactie is onbekend. Onder vergelijkbare omstandigheden werden de bexaroteen-concentraties niet beïnvloed door gelijktijdige toediening van atorvastatine of levothyroxine. Gelijktijdige toediening van gemfibrozil met bexaroteen wordt niet aanbevolen.

Invloed van bexaroteen op andere stoffen

Er zijn aanwijzingen dat bexaroteen CYP3A4 kan induceren. Herhaalde toediening van bexaroteen kan resulteren in auto-inductie van het eigen metabolisme, en met name bij doses groter dan 300 mg/m²/dag, kan dit het metabolisme versnellen en plasmaconcentraties van andere door P450 3A4 gemetaboliseerde stoffen, zoals tamoxifen, verminderen. Bexaroteen kan bijvoorbeeld de werking van orale contraceptiva verminderen (zie rubrieken 4.4 en 4.6).

Bexaroteen kan mogelijk de werking versterken van insuline, middelen die de insuline-uitscheiding verhogen (zoals sulfonyleureumderivaten) of de gevoeligheid voor insuline verhogen (zoals thiazolidinedionen), resulterend in hypoglykemie (zie rubriek 4.4).

Laboratoriumtest-interacties

De gemeten CA125 waarden bij patiënten met ovariumkanker kunnen hoger zijn met bexaroteen-therapie.

Voedingsinteracties

In alle klinische studies moesten de patiënten de Targretin-capsules tijdens of vlak na een maaltijd nemen. In één klinische studie waren de AUC- en C_{max}-waarden van bexaroteen in het plasma aanzienlijk hoger na toediening van een vetrijke maaltijd dan na toediening van een glucose-oplossing. Aangezien de gegevens met betrekking tot de veiligheid en de werkzaamheid van klinische studies uitgaan van toediening met voedsel, wordt aanbevolen de Targretin-capsules met voedsel te nemen.

Wegens het oxidatieve metabolisme van bexaroteen door cytochroom P450 3A4, kan grapefruitsap theoretisch leiden tot een verhoging van de bexaroteen-concentraties in het plasma.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van bexaroteen bij zwangere vrouwen. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken. Gebaseerd op de vergelijking van de blootstellingen bij dieren en patiënten aan bexaroteen kon geen veilige marge voor teratogenese bij mensen worden aangetoond (zie rubriek 5.3). Bexaroteen is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Als dit geneesmiddel tijdens de zwangerschap wordt gebruikt, of als de patiënt zwanger wordt tijdens de behandeling met dit geneesmiddel, moet de patiënt worden ingelicht over de risico's voor de foetus.

Anticonceptie bij mannen en vrouwen

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd die bexaroteen nemen moeten goede contraceptieve maatregelen nemen. Een negatieve, gevoelige zwangerschapstest (b.v. serum bèta-humaan chorion gonadotrofine, bèta-HCG) moet een week voor het begin van de bexaroteen-therapie worden afgenomen. Een effectieve contraceptie moet worden gebruikt vanaf de negatieve zwangerschapstest tot het begin van de therapie en minstens nog een maand na het einde van de therapie. Er wordt aangeraden om twee betrouwbare vormen van contraceptie samen te gebruiken. Bexaroteen kan metabole enzymen induceren en zo theoretisch de werking van oestroprogestatieve contraceptiva verminderen (zie rubriek 4.5). Als dus een behandeling met bexaroteen bedoeld is voor een vrouw in de vruchtbare leeftijd, dan wordt een niet-hormonaal anticonceptiemiddel aangeraden. Mannelijke patiënten met seksuele partners die zwanger zijn, mogelijk zwanger zijn, of zwanger kunnen worden, moeten voor de duur van de bexaroteen-therapie tot minstens een maand na de laatste dosis, condooms gebruiken tijdens de geslachtsgemeenschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of bexaroteen in moedermelk wordt uitgescheiden. Bexaroteen wordt afgeraden voor moeders die borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens bekend bij de mens met betrekking tot het effect van bexaroteen op de vruchtbaarheid. Bij mannelijke honden zijn enkele effecten gerapporteerd (zie rubriek 5.3). Effecten op de vruchtbaarheid kunnen niet uitgesloten worden.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Duizeligheid en moeilijkheden bij het zien zijn wel waargenomen bij patiënten die Targretin nemen. Patiënten die duizelig zijn en moeilijkheden bij het zien hebben, moeten tijdens de therapie niet rijden of machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van bexaroteen is geëvalueerd in klinische studies met 193 patiënten met CTCL die gedurende 11 weken Targretin-capsules kregen en in andere studies bij 420 kankerpatiënten die geen CTCL hadden.

Bij 109 patiënten met CTCL die met een aanbevolen aanvangsdosis van 300 mg/m²/dag werden behandeld waren de meest gemelde bijwerkingen hyperlipemie (vooral gestegen triglyceriden) (74%), hypothyroïdie (29%), hypercholesterolemie (28%), hoofdpijn (27%), leukopenie (20%), pruritus (20%), asthenie (19%), huiduitslag (16%), exfoliatieve dermatitis (15%) en pijn (12%).

Tabel met bijwerkingen

De volgende Targretin-gerelateerde bijwerkingen werden gerapporteerd in klinische studies met patiënten met CTCL (N=109) die met een aanbevolen aanvangsdosis van 300 mg/m²/dag werden behandeld, gaf de medicatie de volgende bijwerkingen die naargelang hun frequentie worden gerangschikt als zeer vaak (>1/10), vaak (>1/100, <1/10), soms (>1/1.000, <1/100), zelden (>1/10.000, <1/1.000) en zeer zelden (<1/10.000).

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 2 Bijwerkingen gemeld bij patiënten in klinische onderzoeken

Systeemorgaan-klasse (MedDRA-terminologie*)	Zeer vaak	Vaak	Soms
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Leukopenie	Lymfoomachtige reactie Lymfadenopathie Hypochromische anemie ^{1,2,3}	Bloeddyscrasie Purpura Abnormale stolling Verhoogde stollingstijd ^{2,3} Anemie ¹ Trombocytopenie ³ Trombocytemie Eosinofilie ¹ Leukocytose ² Lymfocytose
Endocriene aandoeningen	Hypothyroïdie	Schildklierafwijking	Hyperthyroïdie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hyperlipemie Hypercholesterolemie	Gewichtstoename SGOT verhoogd SGPT verhoogd Lactaatdehydrogenase verhoogd Creatinine verhoogd Hypoproteïnemie	Jicht Bilirubinemie ^{1,3} BUN verhoogd ¹ HDL verlaagd
Zenuwstelselaandoeningen		Duizeligheid Hypesthesie Insomnia	Ataxie Neuropathie Vertigo Hyperesthesie Depressie ^{1,2,3} Agitatie
Oogaandoeningen		Droge ogen Oogaandoening	Cataract gespecificeerd ^{1,2,3} Amblyopie ³ Stoornis in het gezichtsvermogen Hoornvlieslesie Gestoord gezichtsveld ^{1,2,3} Blefaritis Conjunctivitis ³
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		Doofheid	Aandoening oor
Hartaandoeningen			Tachycardie
Bloedvataandoeningen		Perifeer oedeem	Hemorragie Hypertensie Oedeem ³ Vasodilatatie ^{1,2,3} Spataders
Maagdarmsstelselaandoeningen		Braken Diarree ^{1,3} Misselijkheid ³ Anorexie ¹ Abnormale leverfunctietestwaars	Pancreatitis ^{1,3} Leverfalen Maag-darmklachten ¹

Systeemorgaan-klasse (MedDRA- terminologie*)	Zeer vaak	Vaak	Soms
		den Cheilitis ² Droge mond ^{2,3} Constipatie Flatulentie	
Huid- en onderhuidaandoeningen	Exfoliatieve dermatitis Pruritus Rash	Huidzweer Alopecia ¹ Huidhypertrofie Huidnodule Acne Zweten Droge huid ^{2,3} Huidafwijking	Sereuze drainage ¹ Herpes Simplex Pukkels Huidverkleuring ³ Haarafwijking ¹ Nagelafwijking ^{1,3}
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Botpijn Artralgie Myalgie	Myasthenie ¹
Nier- en urinewegaandoeningen			Albuminurie ^{1,3} Abnormale nierfunctie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pijn Hoofdpijn Asthenie	Allergische reactie Infectie Rillingen ¹ Buikpijn Gewijzigde hormoonspiegel ¹	Neoplasma Koorts ^{1,2,3} Cellulitis Parasitaire infectie Slijmvliesafwijking ^{g3} Rugpijn ^{1,2,3} Abnormale labtest

- 1: bijwerkingen met verhoogde frequentie waargenomen bij toediening van bexaroteen in een dosis >300 mg/m²/dag
- 2: bijwerkingen met verhoogde frequentie waargenomen bij toediening van bexaroteen in een dosis van 300 mg/m²/dag bij kankerpatiënten die geen CTCL hadden
- 3: bijwerkingen met verhoogde frequentie waargenomen bij toediening van bexaroteen in een dosis >300 mg/m²/dag (vergeleken met toediening aan CTCL-patiënten van 300 mg/m²/dag) bij kankerpatiënten die geen CTCL hadden

Bijkomende bijwerkingen waargenomen bij gebruik buiten de aanbevolen dosering en indicatie (d.w.z. gebruikt bij CTLC met een aanvangsdosering van >300 mg/m²/dag of bij niet-CLTC kankerindicaties):

Nieuw waargenomen bijwerkingen

Ecchymose, petechia, abnormale witte bloedcellen, verlaagd tromboplastine, abnormale erythrocyten, dehydratie, verhoogd gonadotrofine-luteïniserend hormoon, gewichtsverlies, verhoogd alkalisch fosfatase, verhoogd creatinine-fosfokinase, verhoogd lipase, hypercalciëmie, migraine, perifere neuritis, paresthesie, hypertonie, verwardheid, angst, emotionele labiliteit, slaperigheid, verminderde libido, zenuwachtigheid, nachtblindheid, nystagmus, traanstoornis, tinnitus, veranderd smaakgevoel, borstpijn, aritmie, perifere vaatziekte, gegeneraliseerd oedeem, haemoptysis, dyspnoe, hoesten, sinusitis, faryngitis, dysfagie, mondzweren, orale moniliasis, stomatitis, dyspepsie, dorst, abnormale feces, ructus, vesicobulleuze huiduitslag, maculopapulaire huiduitslag, beenkrampen, hematurie, griepsyndroom, bekkenpijn en lichaamsgeur.

Individuele meldingen van het volgende: beenmergdepressie, verlaagd protrombine, verlaagd gonadotrofine-luteïniserend hormoon, verhoogd amylase, hyponatriëmia, hypokaliëmie, hyperuricemie, hypocholesterolemie, hypolipemie, hypomagnesiëmie, abnormale gang, stupor, circumorale paresthesie, denkstoornis, oogpijn, hypovolemie, subduraal hematoom, congestief hartfalen, palpitations, epistaxis, vasculaire anomalie, vaatstoornis, bleekheid, pneumonie, ademhalingsstoornis, longaandoening, pleura-aandoening, cholecystitis, leverschade, geelzucht, cholestatische geelzucht, melena, braken, laryngisme, tenesmus, rhinitis, verhoogde eetlust, gingivitis, herpes zoster, psoriasis, furunculose, contact dermatitis, seborree, lichenoïde dermatitis, artritis, gewrichtsafwijking, urineretentie, moeilijk urineren, polyurie, nycturie, impotentie, abnormale urine, vergrote borsten, carcinoom, lichtgevoeligheidsreactie, gelaatsoedeem, malaise, virale infectie, opgezette buik.

De meeste bijwerkingen werden met een hogere incidentie waargenomen bij doses groter dan 300 mg/m²/dag. Over het algemeen verdwenen zij zonder sequelena na dosisverlaging of medicatiestop. Toch waren er op een totaal van 810 patiënten (inclusief die zonder maligniteit) die behandeld werden met bexaroteen, drie ernstige bijwerkingen met fatale afloop (acute pancreatitis, subduraal hematoom en leverfalen). Van deze gevallen kwam alleen het leverfalen, dat naderhand niet gerelateerd bleek met bexaroteen, voor bij een CTCL-patiënt.

Hypothyroïdie treedt gewoonlijk 4-8 weken na het begin van de therapie op. Het kan niet-symptomatisch zijn, reageert op behandeling met thyroxine en verdwijnt na medicatiestop.

Bexaroteen heeft een bijwerkingsprofiel dat verschilt van andere orale, niet-RXR-selectieve retinoïde middelen. Wegens zijn overwegende RXR-bindingsactiviteit is het minder waarschijnlijk dat bexaroteen leidt tot mucocutane, nagel- en haartoxiciteit, gewrichts- en spierpijn, die vaak met andere RAR-bindende middelen worden gemeld.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**.

4.9 Overdosering

Er is nog geen klinische ervaring opgedaan met een overdosis Targretin. Elke overdosis vergt een ondersteunende behandeling van de symptomen die de patiënt vertoont.

In klinische studies had toediening van bexaroteen in doses tot 1.000 mg/m²/dag geen acute toxische effecten. Enkelvoudige doses van 1.500 mg/kg (9.000 mg/m²) en 720 mg/kg (14.400 mg/m²) werden zonder significante toxiciteit verdragen door respectievelijk ratten en honden.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: overige oncolytica, ATC code: L01XX25

Werkingsmechanisme

Bexaroteen is een synthetische verbinding die zijn biologische werking uitoefent door selectieve binding en activering van de drie RXRs: RXR α , β , en γ . Na activering fungeren deze receptoren als transcriptiefactoren die processen reguleren als celdifferentiatie en –proliferatie, apoptose, en

insulinesensitisatie. Het vermogen van RXR receptoren om heterodimeren te vormen met diverse receptoren die een belangrijke rol spelen in de celfunctie en de fysiologie, laat vermoeden dat de biologische activiteiten van bexaroteen meer divers zijn dan van verbindingen die RARs activeren.

In vitro remt bexaroteen de groei van tumorcellijnen van hematopoëtische en squameuze oorsprong. *In vivo* veroorzaakt bexaroteen tumorregressie in sommige diermodellen terwijl het in andere modellen de tumorinductie verhindert. Het precieze werkingsmechanisme van bexaroteen in de behandeling van cutaan T-cel lymfoom (CTCL) is echter nog niet opgehelderd.

Klinische resultaten

Bexaroteen-capsules werden geëvalueerd in klinische studies bij 193 patiënten met CTCL van wie 93 een gevorderde vorm van de ziekte hadden met ongevoeligheid voor eerdere systemische therapie. Onder de 61 patiënten behandeld met een aanvangsdosis van 300 mg/m²/dag, was de overall respons, volgens een globale beoordeling door de arts 51% (31/61) met een klinische volledige respons van 3%. Responsen werden ook bepaald door een samengestelde score van vijf klinische tekenen (lichaamsoppervlakte, erytheem, verheven plaques, schilfering, en hypo/hyperpigmentatie) die ook alle extracutane CTCL verschijnselen omvatten. De overall respons volgens de samengestelde evaluatie was 31% (19/61) met een klinische volledige respons van 7% (4/61).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Absorptie/dosis- evenredigheid: de farmacokinetiek was lineair tot een dosis van 650 mg/m². De terminale eliminatiehalfwaardetijden lagen in het algemeen tussen een en drie uur. Na herhaalde eenmaal-daagse doses ≥ 230 mg/m², was de C_{max} en AUC bij sommige patiënten minder dan de respectieve enkelvoudige dosiswaarden. Er waren geen tekenen van verdere accumulatie. Bij de aanbevolen aanvangsdagdosis (300 mg/m²), was de farmacokinetiek van de enkelvoudige en herhaalde dagdosis bexaroteen gelijkaardig.

Distributie

Eiwitbinding/distributie: bexaroteen bindt in hoge mate (>99%) aan plasmaeiwitten. De opname van bexaroteen door organen of weefsels is niet geëvalueerd.

Biotransformatie

Metabolisme: bexaroteen-metabolieten in plasma omvatten 6- en 7-hydroxy-bexaroteen en 6- en 7-oxo-bexaroteen. *In vitro*-studies wijzen op glucuronisering als mogelijk metabool pad, waarbij cytochroom P450 3A4 het voornaamste cytochroom P450 isozym is dat verantwoordelijk is voor de vorming van de oxidatieve metabolieten. Op basis van het *in vitro*-bindings- en retinoïdreceptor-activatieprofiel van de metabolieten, en van de relatieve hoeveelheden individuele metabolieten in het plasma, hebben de metabolieten weinig impact op het farmacologisch profiel van retinoïdreceptor-activatie door bexaroteen.

Eliminatie

Excretie: noch bexaroteen noch zijn metabolieten worden in significante hoeveelheden in urine uitgescheiden. De geschatte nierklaring van bexaroteen is minder dan 1 ml/minuut. Excretie via de nieren is geen significante eliminatieweg van bexaroteen.

Farmacokinetiek bij speciale populaties

Leeftijd: gebaseerd op populatie farmacokinetische analyses van gegevens van 232 patiënten ≥ 65 jaar en 343 patiënten < 65 jaar, heeft de leeftijd geen significant effect op de farmacokinetiek van bexaroteen.

Lichaamsgewicht en geslacht: gebaseerd op populatie farmacokinetische analyses van gegevens van 614 patiënten met een gewicht van 26 tot 145 kg, neemt de waargenomen klaring van bexaroteen toe met toegenomen lichaamsgewicht. Het geslacht heeft geen statistisch significant effect op de farmacokinetiek van bexaroteen.

Ras: gebaseerd op populatie farmacokinetische analyses van gegevens van 540 blanke en 44 zwarte patiënten, is de farmacokinetiek van bexaroteen gelijk bij zwarte en blanke patiënten. Er zijn onvoldoende gegevens om de mogelijke verschillen te beoordelen met betrekking tot de farmacokinetiek van bexaroteen bij andere rassen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bexaroteen is niet genotoxisch. Er zijn geen carcinogeniteitsstudies gedaan. Evenmin zijn er fertiliteitsstudies gevoerd; bij seksueel onrijpe reuen echter is reversibele aspermatogenese (28-daagse studie) en testisdegeneratie (91-daagse studie) vastgesteld. Na toediening van bexaroteen gedurende zes maanden aan seksueel rijpe reuen zijn geen effecten op de testes vastgesteld. Effecten op de vruchtbaarheid kunnen niet worden uitgesloten. Bexaroteen was net als de meeste retinoïden teratogeen en embryotoxisch bij een bepaalde diersoort na systemische blootstellingen die klinisch bij mensen kan worden bereikt. Irreversibele cataracten van het posterieur lensoppervlak kwamen voor bij ratten en honden die met bij mensen klinisch bereikbare systemische blootstellingen van bexaroteen werden behandeld. De etiologie van deze waarneming is onbekend. Het is niet uitgesloten dat een lange-termijn-behandeling met bexaroteen bij mensen cataract kan veroorzaken.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Capsule-inhoud:

macrogol
polysorbaat
povidon
gebutyleerd hydroxyanisol

Capsule-omhulsel:

gelatine
sorbitol speciaal-glycerinemengsel (glycerine, sorbitol, sorbitolanhydriden (1,4-sorbitan), mannitol, en water)
titaandioxide (E171)
drukkint SDA 35A alcohol (ethanol & ethylacetaat), propyleenglycol (E1520), ijzeroxidezwart (E172), polyvinylacetaatftalaat, gezuiverd water, isopropylalcohol, macrogol 400, ammoniumhydroxide 28%)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30 °C.
De fles zorgvuldig gesloten houden.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Polyethyleen flessen met hoge dichtheid (HDPE) met kinderveilige sluiting die 100 capsules bevatten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.
Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Duitsland
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50
Fax: +49 (0)69 66585-45
e-mail: medinfo_de@eisai.net

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/01/178/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 29 maart 2001
Datum van laatste hernieuwing: 29 maart 2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Eisai Manufacturing Limited
European Knowledge Centre
Mosquito Way
Hatfield
Hertfordshire
AL10 9SN
Verenigd Koninkrijk

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vergunninghouder zal voor dit geneesmiddel periodieke veiligheidsverslagen indienen, overeenkomstig de vereisten zoals uiteengezet in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- Risk Management Plan (RMP)

Niet van toepassing.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD**

TEKST OP HET DOOSJE EN ETIKET OP DE FLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Targretin 75 mg zachte capsules
Bexaroteen

2. GEHALTE AAN WERKZAAM BESTANDDEEL

Elke capsule bevat 75 mg bexaroteen.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat sorbitol. Zie bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

100 zachte capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Voor oraal gebruik
In zijn geheel doorslikken
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30 °C
De fles zorgvuldig gesloten houden.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Duitsland

12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/01/178/001

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Targretin 75 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

TARGRETIN 75 mg zachte capsules Bexaroteen

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Targretin en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Targretin en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Het werkzame bestanddeel in Targretin, bexaroteen, behoort tot een groep geneesmiddelen die bekend staan als retinoïden, verwant aan vitamine A.

Targretin capsules worden gebruikt door patiënten in een gevorderd stadium van cutaan T-cel lymfoom (CTCL) die niet reageren op andere behandelingen. CTCL is een aandoening waarbij bepaalde cellen van het lymfestelsel, de zgn. T-lymfocyten, kankerachtig worden en de huid aantasten.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen die in dit geneesmiddel zitten. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- als u zwanger bent of borstvoeding geeft, of als u zwanger kunt worden en geen goed anticonceptiemiddel gebruikt.
- als u vroeger pancreatitis hebt gehad, als u teveel lipiden (vetten) in uw bloed hebt (hoge bloed-cholesterolwaarden of hoge bloed-triglyceridenwaarden), of als u lijdt aan hypervitaminosis A, of aan een niet-behandelde schildklierziekte, of als uw leverfunctie onvoldoende is of als u een voortdurende systemische infectie heeft.

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt als u weet dat u overgevoelig bent voor retinoïden (verwant aan vitamine A), een leveraandoening hebt, hoge bloedlipidenwaarden heeft of medicijnen neemt die hoge bloedlipidenwaarden kunnen veroorzaken, of als u niet-behandelde diabetes mellitus (suikerziekte) heeft, of een ziekte aan de galblaas of het galkanaal, of als u teveel alcohol gebruikt.

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt als u ooit mentale gezondheidsproblemen had, waaronder depressie, agressieve neigingen of stemmingsveranderingen. Dit is nodig omdat de inname van Targretin uw stemming kan beïnvloeden.

Indien nodig worden voor het begin van de therapie uw nuchtere bloedlipidenwaarden bepaald, vervolgens elke week en dan elke maand zolang u dit geneesmiddel neemt.

Voor het begin en tijdens de therapie wordt er bloed afgenomen om de functie van uw lever en schildklier te evalueren en het aantal rode en witte bloedcellen te meten. Dit gebeurt ook tijdens de behandeling.

Periodieke oogonderzoeken kunnen nodig zijn bij gezichtsstoornissen terwijl u dit geneesmiddel neemt.

Vermijd zoveel mogelijk blootstelling aan de zon of zonnelampen.

Neem niet meer dan 15.000 Internationale Eenheden (IU) vitamine A-supplementen per dag gedurende de behandeling.

Mentale gezondheidsproblemen

Het is mogelijk dat u zelf geen veranderingen in uw stemming opmerkt. Daarom is het belangrijk dat u vertelt aan familie en vrienden dat dit geneesmiddel uw stemming en gedrag kan beïnvloeden. Zij kunnen deze veranderingen opmerken en u helpen om mogelijke problemen te identificeren waarover u met uw arts moet praten.

Kinderen en adolescenten

Targretin-capsules moeten niet gebruikt worden door kinderen en adolescenten.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Targretin nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken zoals

- ketoconazol, clotrimazol en itraconazol (gebruikt tegen schimmelinfecties),
- erythromycine, troleandomycine en rifampicin (gebruikt tegen bacteriële infecties),
- fenytoïne en fenobarbital (gebruikt tegen aanvallen),
- gemfibrozil (om de bloedvetten zoals triglyceriden en cholesterol te verlagen),
- vitamine A-supplementen, proteaseremmers (gebruik tegen virale infecties),
- tamoxifen (gebruikt bij sommige vormen van kanker),
- dexamethason (gebruikt bij ontstekingen),
- insuline, middelen die de insuline-uitscheiding verhogen of die de gevoeligheid voor insuline verhogen (gebruikt bij diabetes).

Vertel dat dan uw arts. Dit is belangrijk omdat gelijktijdig gebruik van meerdere geneesmiddelen het effect van elk geneesmiddel kan versterken of verzwakken.

Waarop moet u letten met eten en drinken

U moet bij inname van Targretin ook iets eten (zie rubriek 3). Raadpleeg uw arts wanneer u regelmatig pompelmoes of pompelmoessap neemt, omdat dit mogelijk uw reactie op de behandeling met Targretin kan veranderen.

Zwangerschap en borstvoeding

Targretin kan de ontwikkeling van de foetus beschadigen. Neem Targretin NIET in als u zwanger bent of borstvoeding geeft. Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Als u zwanger kunt worden moet u een week voor aanvang van de therapie een zwangerschapstest ondergaan om te bevestigen dat u niet zwanger bent. Gebruik steeds een efficiënt voorbehoedsmiddel (contraceptie) vanaf één maand voor tot één maand na de Targretin-behandeling. Het is aan te raden twee betrouwbare voorbehoedsmiddelen tegelijk te gebruiken. Als u een hormonaal contraceptivum neemt (de anticonceptiepil bijvoorbeeld), moet u dit bespreken met uw arts.

Als u een man bent en uw partner zwanger is of kan worden, gebruik dan condooms tijdens de geslachtsgemeenschap zolang u Targretin neemt en minstens nog een maand na de laatste dosis.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het is niet bekend of Targretin de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen beïnvloedt. Als u last heeft van duizeligheid of van een verminderd gezichtsvermogen tijdens de therapie moet u niet rijden of machines bedienen.

Targretin bevat sorbitol en gebutyleerd hydroxyanisol

Targretin bevat een kleine hoeveelheid sorbitol (een soort suiker). Als u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt. Gebutyleerd hydroxyanisol kan irritatie van het slijmvlies veroorzaken; daarom moeten de capsules in hun geheel worden doorgeslikt en u mag er niet op kauwen.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De arts schrijft de dosis voor die voor u optimaal is.

De aanbevolen dosis is doorgaans vier tot tien capsules die u eenmaal per dag moet nemen.

Neem het aantal capsules elke dag in op hetzelfde tijdstip bij het eten. De capsules kunnen vlak voor, tijdens of direct na de maaltijd ingenomen worden. De capsules moeten in zijn geheel worden doorgeslikt en u mag er niet op kauwen.

Duur van de behandeling

Hoewel sommige patiënten de eerste weken al vooruitgang zien, moeten de meeste patiënten enkele maanden of nog langer behandeld worden voordat er vooruitgang merkbaar is.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Neem contact op met uw arts als u meer hebt genomen dan de voorgeschreven dosis Targretin.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Als u één dosis vergeet in te nemen, neem dan gewoon uw dagdosis met de volgende maaltijd, en neem de volgende dag ook uw gewone normale dosis. Neem geen dubbele dosis op één dag om de vergeten dosis van de vorige dag te compenseren.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Uw arts bepaalt hoe lang u Targretin moet gebruiken en wanneer de behandeling gestopt mag worden. Stop niet met het gebruik van uw geneesmiddel voordat uw arts u dit adviseert.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Waarschuw uw arts zo snel mogelijk als u zich tijdens de behandeling met Targretin slechter voelt worden. Soms moet de dosis worden aangepast of moet de behandeling worden onderbroken. Uw arts zal u zeggen wat u moet doen.

Volgende bijwerkingen zijn gemeld door patiënten met CTCL die met de aanbevolen aanvangsdosis zijn behandeld.

Zeer vaak (kunnen bij meer dan 1 op de 10 behandelde patiënten voorkomen):

Verlaagd aantal witte bloedcellen

Verlaging van waarden van schildklierhormonen

Verhoogde waarden van bloedvetten (triglyceriden en cholesterol)

Huidreacties (jeuk, roodheid, irritatie, schilfering)

Hoofdpijn, vermoeidheid, pijn

Vaak (kunnen bij 1 op de 10 behandelde patiënten voorkomen):

Verlaagd aantal rode bloedcellen, vergrote lymfeklieren, verslechtering van het lymfoom

Schildklierafwijking

Hoge waarden van leverenzymen, nierfunctiestoornis, lage gehalte aan bloedeiwitten, gewichtstoename

Slapeloosheid, duizeligheid, verminderde gevoeligheid van de huid

Droge ogen, doofheid, vreemd gevoel aan het oog inclusief irritatie en zwaar gevoel

Zwelling van armen en benen

Misselijkheid, diarree, droge mond, droge lippen, verlies van eetlust, verstopping, winderigheid, abnormale leverfunctietestwaarden, braken

Droge huid, huidafwijking, haaruitval, huidzweer, acne, huidverdikking, huidnodule, meer zweten Gewrichtspijn, botpijn, spierpijn

Rillingen, buikpijn, allergische reactie, infectie

Soms (kunnen bij 1 op de 100 behandelde patiënten voorkomen):

Bloedafwijkingen, eosinofilie, leukocytose, lymfocytose, purpura, teveel of te weinig bloedplaatjes

Overactieve schildklier

Verhoogd bilirubine in het bloed, nierfunctiestoornis, jicht, verlaagd HDL-cholesterol

Opgewondenheid, evenwichtsstoornissen, depressie, verhoogde huidgevoeligheid bij aanrakingen, abnormale zenuwgewaarwordingen, duizeligheid

Visusstoornissen, troebel zien, ontstoken oogleden, staar, ontstoken oogwit, lesie van het hoornvlies, ooraandoening, gestoord gezichtsveld

Zwelling, bloeding, hoge bloeddruk, snel hartritme, zichtbaar vergrote aders, uitgezette bloedvaten

Maag-darmklachten, leverfalen, ontsteking van de alvleesklier

Haarafwijking, herpes simplex, nagelafwijking, pukkels, sereuze drainage, huidverkleuring

Spierzwakte

Eiwit in urine, abnormale nierfunctie

Rugpijn, huidinfectie, koorts, parasietinfectie, abnormale laboratoriumtestwaarden, abnormale slijmvliezen, tumor

Zeldzame fatale bijwerkingen zijn acute ontsteking van de alvleesklier, bloeding in het hoofd, en leverfalen.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerking die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te

melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Bewaren beneden 30 °C. De fles zorgvuldig gesloten houden.

Gebruik dit middel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in elke Targretin-capsule is bexaroteen, 75 mg.

De andere stoffen (hulpstoffen) in dit middel zijn macrogol, polysorbaat, povidon, en gebutyleerd hydroxyanisol.

Het omhulsel van de capsule bestaat uit gelatine, sorbitol speciaal-glycerinemengsel (glycerine, sorbitol, sorbitolanhydriden (1,4-sorbitan), mannitol, en water), titaandioxide (E171) en drukinkt (SDA 35A alcohol (ethanol & ethylacetaat), propyleenglycol (E1520), ijzeroxidezwart (E172), polyvinylacetaatftalaat, gezuiverd water, isopropylalcohol, macrogol 400, ammoniumhydroxide 28%)

Hoe ziet Targretin eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Targretin is verkrijgbaar als zachte capsules voor oraal gebruik in een witte plastic flacon met 100 capsules.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Duitsland
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50
Fax: +49 (0)69 66585-45
e-mail: medinfo_de@eisai.net

Fabrikant

Eisai Manufacturing Limited
Mosquito Way
Hatfield
Hertfordshire
AL10 9SN
Verenigd Koninkrijk

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

Eisai SA/NV
Tél/Tel: +32 (0)800 158 58

България

Eisai GmbH
Тел.: + 49 (0) 69 66 58 50
(Германия)

Česká republika

Eisai GesmbH organizační složka
Tel: + 420 242 485 839

Danmark

Eisai AB
Tlf: + 46 (0) 8 501 01 600
(Sverige)

Deutschland

Eisai GmbH
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50

Eesti

Eisai GmbH
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50
(Saksamaa)

Ελλάδα

Arriani Pharmaceutical S.A.
Τηλ: + 30 210 668 3000

España

Eisai Farmacéutica, S.A.
Tel: + (34) 91 455 94 55

France

Eisai SAS
Tél: + (33) 1 47 67 00 05

Hrvatska

Eisai GmbH
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50
(Njemačka)

Ireland

Eisai GmbH
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50
(Germany)

Lietuva

Eisai GmbH
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50
(Vokietija)

Luxembourg/Luxemburg

Eisai SA/NV
Tél/Tel: +32 (0)800 158 58
(Belgique/Belgien)

Magyarország

Eisai GmbH
Tel.: + 49 (0) 69 66 58 50
(Németország)

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: + 356 2277 8000

Nederland

Eisai B.V.
Tel: + 31 (0) 900 575 3340

Norge

Eisai AB
Tlf: + 46 (0) 8 501 01 600
(Sverige)

Österreich

Eisai GesmbH
Tel: + 43 (0) 1 535 1980-0

Polska

Eisai GmbH
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50
(Niemcy)

Portugal

Eisai Farmacêtica, Unipessoal Lda
Tel: + 351 214 875 540

România

Eisai GmbH
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50
(Germania)

Slovenija

Eisai GmbH
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50
(Tyskland)

Ísland

Eisai AB
Sími: + 46 (0)8 501 01 600
(Svíþjóð)

Italia

Eisai S.r.l.
Tel: + 39 02 5181401

Κύπρος

Arriani Pharmaceuticals S.A.
Τηλ: + 30 210 668 3000
(Ελλάδα)

Latvija

Eisai GmbH
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50
(Vācija)

Slovenská republika

Eisai GesmbH organizační složka
Tel.: + 420 242 485 839
(Česká republika)

Suomi/Finland

Eisai AB
Puh/Tel: + 46 (0) 8 501 01 600
(Ruotsi)

Sverige

Eisai AB
Tel: + 46 (0) 8 501 01 600

United Kingdom

Eisai Europe Ltd.
Tel: +44 (0)208 600 1400

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).