

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Targretin 75 mg μαλακά καψάκια

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε καψάκιο περιέχει 75 mg βηξαροτενίου.

Έκδοχο με γνωστή δράση: σορβιτόλη

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Μαλακό καψάκιο

Υπόλευκο καψάκιο, που περιέχει υγρό εναιώρημα και είναι χαραγμένο με την ένδειξη “Targretin”.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Targretin ενδείκνυνται για τη θεραπεία δερματικών εκδηλώσεων σε ενήλικες ασθενείς που βρίσκονται σε προχωρημένο στάδιο δερματικού λεμφώματος T- λεμφοκυττάρων (CTCL), οι οποίες ανθίστανται σε τουλάχιστον μία συστηματική θεραπεία.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με βηξαροτένιο πρέπει να εκκινείται και να συνεχίζεται μόνο από ιατρούς που έχουν εμπειρία στη θεραπεία ασθενών που πάσχουν από CTCL.

#### Δοσολογία

Η συνιστώμενη αρχική δόση είναι 300 mg/m<sup>2</sup>/ημέρα. Η αρχική δόση υπολογίζεται ανάλογα με την επιφάνεια του σώματος, ως εξής:

**Πίνακας 1 Συνιστώμενη αρχική δόση**

| Επίπεδο αρχικής δόσης (300 mg/m <sup>2</sup> /ημέρα) |                                   | Αριθμός καψακίων Targretin των 75 mg |
|------------------------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------|
| Επιφάνεια σώματος (m <sup>2</sup> )                  | Συνολική ημερήσια δόση (mg/ημέρα) |                                      |
| 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                                   |

#### *Οδηγίες τροποποίησης της δόσης*

Το επίπεδο της αρχικής δόσης των 300 mg/m<sup>2</sup>/ημέρα μπορεί να προσαρμοστεί στα 200 mg/m<sup>2</sup>/ημέρα, στη συνέχεια στα 100 mg/m<sup>2</sup>/ημέρα, ή ακόμη και να διακοπεί προσωρινά,

εάν κριθεί απαραίτητο λόγω τοξικότητας. Μόλις ελεγχθεί η τοξικότητα, οι δόσεις είναι δυνατό να αυξηθούν εκ νέου με προσοχή. Με την κατάλληλη κλινική παρακολούθηση, οι ασθενείς ενδέχεται να ωφελούνται από δόσεις που υπερβαίνουν τα 300 mg/m<sup>2</sup>/ημέρα. Δόσεις μεγαλύτερες από 650 mg/m<sup>2</sup>/ημέρα δεν έχουν αξιολογηθεί σε ασθενείς με CTCL. Σε κλινικές μελέτες, χορηγήθηκε βηξαροτένιο σε ασθενείς με CTCL για διάστημα μέχρι 118 εβδομάδων. Η θεραπεία πρέπει να συνεχίζεται για όσο διάστημα ο ασθενής αντλεί όφελος από αυτήν.

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του βηξαροτενίου σε παιδιά (ηλικίας κάτω των 18 ετών) δεν έχει τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

#### *Ηλικιωμένοι ασθενείς*

Από το συνολικό αριθμό των ασθενών με CTCL που συμμετείχαν σε κλινικές μελέτες, το 61% ήταν ηλικίας 60 ετών και πάνω, ενώ το 30% ήταν 70 ετών και πάνω. Δεν παρατηρήθηκαν συνολικές διαφορές ως προς την ασφάλεια μεταξύ των μεγαλύτερων από 70 ετών ασθενών και των νεότερων ασθενών, αλλά δεν μπορεί να αποκλειστεί μια μεγαλύτερη ευαισθησία μερικών πιο ηλικιωμένων ατόμων στο βηξαροτένιο. Στους ηλικιωμένους πρέπει να χρησιμοποιείται η τυπική δόση.

#### *Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Τα κλινικά δεδομένα φαρμακοκινητικής δείχνουν ότι η ουρική αποβολή του βηξαροτενίου και των μεταβολιτών του είναι μια δευτερεύουσα οδός απέκκρισης για το βηξαροτένιο. Σε όλους τους ασθενείς που αξιολογήθηκαν, η εκτιμώμενη νεφρική κάθαρση του βηξαροτενίου ήταν μικρότερη από 1 ml/λεπτό. Λαμβάνοντας υπόψη τα περιορισμένα δεδομένα, οι ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά, όταν ακολουθούν θεραπεία με βηξαροτένιο.

#### Τρόπος χορήγησης

Για από του στόματος χρήση

Τα καψάκια Targretin πρέπει να λαμβάνονται σε μία ημερήσια δόση από το στόμα. Το καψάκιο δεν πρέπει να μασιέται.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1

Κύηση και γαλουχία

Γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης, που δεν λαμβάνουν αποτελεσματικά μέτρα αντισύλληψης

Ιστορικό παγκρεατίτιδας

Μη ελεγχόμενη υπερχοληστερολαιμία

Μη ελεγχόμενη υπετριγλυκεριδαιμία

Υπερβιταμίνωση Α

Μη ελεγχόμενη νόσος του θυρεοειδούς

Ηπατική ανεπάρκεια

Συστηματική λοίμωξη που βρίσκεται σε εξέλιξη

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

#### *Γενικές*

Τα καψάκια Targretin πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς που παρουσιάζουν γνωστή υπερευαισθησία στα ρητινοειδή. Δεν έχει σημειωθεί καμία κλινική περίπτωση διασταυρούμενης αντιδραστικότητας. Οι ασθενείς που λαμβάνουν βηξαροτένιο δεν πρέπει να δίνουν αίμα για μετάγγιση. Η βουτυλοϋδροξυανισόλη, ένα συστατικό του Targretin, μπορεί να

προκαλέσει ερεθισμό στους βλεννογόνους, γι' αυτό τα καψάκια πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα και να μη μασώνται.

#### *Λιπίδια*

Σύμφωνα με κλινικές μελέτες, η υπερλιπιδαιμία έχει αναγνωριστεί ως ενέργεια που σχετίζεται με τη χρήση βηξαροτενίου. Πριν από την έναρξη της θεραπείας με βηξαροτένιο, πρέπει να γίνεται προσδιορισμός των λιπιδίων του αίματος (τριγλυκερίδια και χοληστερόλη) υπό καθεστώς νηστείας και με συχνότητα μία φορά την εβδομάδα μέχρι να εδραιωθεί η απόκριση των λιπιδίων στο βηξαροτένιο, πράγμα που συμβαίνει συνήθως σε δύο έως τέσσερις εβδομάδες, και στη συνέχεια με συχνότητα όχι μεγαλύτερη από μία φορά το μήνα. Τα τριγλυκερίδια νηστείας πρέπει να είναι φυσιολογικά ή να επανέρχονται στο φυσιολογικό με την κατάλληλη παρέμβαση, πριν από τη θεραπεία με βηξαροτένιο. Πρέπει να καταβάλλεται κάθε προσπάθεια ώστε τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων να διατηρούνται κάτω από 4,52 mmol/l για να μειώνεται ο κίνδυνος κλινικών συνεπειών. Εάν τα τριγλυκερίδια νηστείας είναι αυξημένα ή αυξηθούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας, συνιστάται η έναρξη αντιλιπιδαιμικής θεραπείας και, εάν είναι απαραίτητο, η μείωση της δόσης (από 300 mg/m<sup>2</sup>/ημέρα βηξαροτενίου σε 200 mg/m<sup>2</sup>/ημέρα και, εάν είναι απαραίτητο, σε 100 mg/m<sup>2</sup>/ημέρα) ή και η διακοπή της θεραπείας. Σύμφωνα με στοιχεία από κλινικές μελέτες, οι συγκεντρώσεις βηξαροτενίου δεν επηρεάζονται από την ταυτόχρονη χορήγηση ατορβαστατίνης. Ωστόσο, η ταυτόχρονη χορήγηση γεμφιβροζίλης είχε ως αποτέλεσμα τη σημαντική αύξηση των συγκεντρώσεων βηξαροτενίου στο πλάσμα και έτσι δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χορήγηση γεμφιβροζίλης και βηξαροτενίου (βλ. παράγραφο 4.5). Οι αυξήσεις των επιπέδων χοληστερόλης στον ορό πρέπει να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με την τρέχουσα ιατρική πρακτική.

#### *Παγκρεατίτιδα*

Σε κλινικές μελέτες, έχει αναφερθεί οξεία παγκρεατίτιδα που σχετιζόταν με αυξήσεις των τριγλυκεριδίων νηστείας στον ορό. Οι ασθενείς με δερματικό λέμφωμα κυττάρων T (CTCL) που έχουν παράγοντες κινδύνου για παγκρεατίτιδα (π.χ. προηγούμενα επεισόδια παγκρεατίτιδας, μη ελεγχόμενη υπερλιπιδαιμία, υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ, μη ελεγχόμενο σακχαρώδη διαβήτη, νόσο των χοληφόρων και λήψη φαρμάκων τα οποία είναι γνωστό ότι αυξάνουν τα επίπεδα τριγλυκεριδίων ή σχετίζονται με παγκρεατική τοξικότητα) δεν πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία με βηξαροτένιο, εκτός εάν το αναμενόμενο όφελος είναι μεγαλύτερο από τον κίνδυνο.

#### *Διαταραχές στις εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας*

Έχουν αναφερθεί αυξήσεις στις εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας που σχετίζονται με τη χρήση βηξαροτενίου. Σύμφωνα με τα στοιχεία από συνεχιζόμενες κλινικές μελέτες, η αύξηση στις τιμές των εξετάσεων της ηπατικής λειτουργίας υποχωρεί εντός ενός μηνός στο 80% των ασθενών με μια μείωση της δόσης ή με τη διακοπή της θεραπείας. Πρέπει να λαμβάνονται οι αρχικές τιμές των εξετάσεων ηπατικής λειτουργίας, ενώ οι εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά μία φορά την εβδομάδα κατά τη διάρκεια του πρώτου μήνα και στη συνέχεια μία φορά το μήνα. Πρέπει να εξετάζεται η αναστολή ή η διακοπή του βηξαροτενίου εάν τα αποτελέσματα των εξετάσεων υπερβούν κατά τρεις φορές το ανώτερο όριο των φυσιολογικών τιμών για τις SGOT/AST (γλουταμινική οξυαλοξική τρανσαμινάση ορού/ασπαρτική αμινοτρανσφεράση), SGPT/ALT (γλουταμινική πυρουβική τρανσαμινάση ορού/αλαμίνη αμινοτρανσφεράση) ή τη χολερυθρίνη.

#### *Μεταβολές των εργαστηριακών εξετάσεων λειτουργίας του θυρεοειδούς*

Έχουν παρατηρηθεί μεταβολές στις εξετάσεις λειτουργίας του θυρεοειδούς σε ασθενείς που λαμβάνουν βηξαροτένιο, που πιο συχνά εμφανίζονται ως μια αναστρέψιμη μείωση των επιπέδων της θυρεοειδικής ορμόνης (ολική θυροξίνη [ολική T<sub>4</sub>]) και της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH). Πρέπει να λαμβάνεται η αρχική τιμή των εξετάσεων λειτουργίας του θυρεοειδούς και στη συνέχεια να παρακολουθούνται τουλάχιστον μία φορά το μήνα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και ως ενδείκνυται από την εμφάνιση συμπτωμάτων υποθυρεοειδισμού. Ασθενείς που ακολουθούσαν θεραπεία με βηξαροτενίου και παρουσίασαν συμπτωματικό

υποθυρεοειδισμό αντιμετωπίστηκαν με συμπληρώματα της θυρεοειδικής ορμόνης και τα συμπτώματα υποχώρησαν.

#### *Λευκοπενία*

Σε κλινικές μελέτες, έχει αναφερθεί λευκοπενία που σχετίζεται με τη θεραπεία με βηξαροτένιο. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων, η λευκοπενία υποχωρεί μετά από μείωση της δόσης ή τη διακοπή της θεραπείας. Ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων του αίματος και του τύπου τους πρέπει να προσδιορίζεται πριν από την έναρξη της θεραπείας, μία φορά την εβδομάδα στη διάρκεια του πρώτου μήνα και στη συνέχεια μία φορά το μήνα.

#### *Αναιμία*

Σε κλινικές μελέτες, έχει αναφερθεί αναιμία που σχετίζεται με τη θεραπεία με βηξαροτένιο. Η αιμοσφαιρίνη πρέπει να προσδιορίζεται πριν από την έναρξη της θεραπείας, μία φορά την εβδομάδα στη διάρκεια του πρώτου μήνα και στη συνέχεια μία φορά το μήνα. Η ελάττωση της αιμοσφαιρίνης πρέπει να αντιμετωπίζεται σύμφωνα με την τρέχουσα ιατρική πρακτική.

#### *Ψυχιατρικές διαταραχές*

Σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με συστηματικά ρετινοειδή, συμπεριλαμβανομένου του βηξαροτενίου, έχουν αναφερθεί κατάθλιψη, κατάθλιψη επιδεινωθείσα, άγχος και μεταβολές της διάθεσης. Χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό κατάθλιψης. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία κατάθλιψης και να παραπέμπονται για κατάλληλη θεραπεία εάν είναι απαραίτητο. Είναι χρήσιμο να ενημερωθεί η οικογένεια και οι φίλοι, ώστε να εντοπιστεί τυχόν επιδείνωση της ψυχικής υγείας.

#### *Θολερότητα του φακού*

Μετά από θεραπεία με βηξαροτένιο, σε μερικούς ασθενείς παρατηρήθηκε θολερότητα του φακού που δεν είχε γίνει αντιληπτή προηγουμένως ή μεταβολή σε προϋπάρχουσες θολερότητες του φακού, χωρίς αυτές να σχετίζονται με τη διάρκεια της θεραπείας ή το επίπεδο της δόσης στο οποίο εκτέθηκαν. Με δεδομένη την υψηλή συχνότητα εμφάνισης και το φυσικό ποσοστό σχηματισμού του καταρράκτη σε πληθυσμούς ηλικιωμένων ασθενών που αντιπροσωπεύονται σε κλινικές μελέτες, δεν υπήρχε καμία εμφανής συσχέτιση μεταξύ της συχνότητας σχηματισμού θολερότητας του φακού και της χορήγησης βηξαροτενίου. Ωστόσο, δεν έχει αποκλειστεί η ανεπιθύμητη ενέργεια της δημιουργίας θολερότητας του φακού σε άτομα που υποβάλλονται σε μακρόχρονη θεραπεία με βηξαροτένιο. Κάθε ασθενής που υποβάλλεται σε θεραπεία με βηξαροτένιο και παρουσιάζει δυσκολία στην όραση, πρέπει να υποβληθεί στην κατάλληλη οφθαλμολογική εξέταση.

#### *Συμπλήρωμα βιταμίνης Α*

Λόγω της σχέσης του βηξαροτενίου με τη βιταμίνη Α, θα πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να περιορίζουν τα συμπληρώματα της βιταμίνης Α σε 15.000 IU/ημέρα το πολύ, για να αποφεύγουν τις πιθανές προσθετικές τοξικές επιδράσεις.

#### *Ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη*

Πρέπει να δίδεται προσοχή όταν χορηγείται βηξαροτένιο σε ασθενείς που λαμβάνουν ινσουλίνη, παράγοντες που ενισχύουν την έκκριση ινσουλίνης (π.χ. σουλφονουλουρίες) ή ευαισθητοποιητές της ινσουλίνης (π.χ. θειαζολιδινεδιόνες). Με βάση τον γνωστό μηχανισμό δράσης, το βηξαροτένιο ενδέχεται δυνητικά να ενισχύσει τη δράση αυτών των παραγόντων και να οδηγήσει σε υπογλυκαιμία. Δεν έχει αναφερθεί καμία περίπτωση υπογλυκαιμίας που να σχετίζεται με τη λήψη βηξαροτενίου ως μονοθεραπεία.

#### *Φωτοευαισθησία*

Η χρήση μερικών ρητινοειδών έχει σχετιστεί με τη φωτοευαισθησία. Θα πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να ελαχιστοποιούν την έκθεσή τους στο φως του ήλιου και να αποφεύγουν τους ηλιακούς λαμπτήρες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με βηξαροτένιο, καθώς τα *in vitro* δεδομένα δείχνουν ότι το βηξαροτένιο ενδέχεται δυνητικά να παρουσιάζει ενέργεια φωτοευαισθησίας.

*Αντισυλληπτικά που λαμβάνονται από το στόμα*

Το βηξαροτένιο μπορεί δυνητικά να επάγει τα μεταβολικά ένζυμα και έτσι, θεωρητικά, να ελαττώσει την αποτελεσματικότητα των οιστρο-προγεστερονικών αντισυλληπτικών. Συνεπώς, εάν η θεραπεία με βηξαροτένιο προορίζεται για γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης, απαιτείται η χρήση μιας αξιόπιστης μη ορμονικής μορφής αντισύλληψης, διότι το βηξαροτένιο ανήκει σε μια κατηγορία θεραπευτικών ουσιών με υψηλή επικινδυνότητα εμφάνισης δυσπλασιών στον άνθρωπο.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Το Targretin δεν συνιστάται σε παιδιά (ηλικίας κάτω των 18 ετών).

Το Targretin περιέχει μια μικρή ποσότητα σορβιτόλης, γι' αυτό το λόγο οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη φρουκτόζη δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

#### *Συνέπειες άλλων ουσιών στο βηξαροτένιο*

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες για την αξιολόγηση των αλληλεπιδράσεων άλλων φαρμάκων με το βηξαροτένιο. Με βάση τον οξειδωτικό μεταβολισμό του βηξαροτενίου από το κυτόχρωμα P450 3A4 (CYP3A4), η ταυτόχρονη χορήγηση του βηξαροτενίου με άλλα υποστρώματα του CYP3A4 όπως π.χ. η κετοконаζόλη, η ιτρακοναζόλη, οι αναστολείς πρωτεάσης, η κλαριθρομυκίνη και η ερυθρομυκίνη ενδέχεται θεωρητικά να οδηγήσουν σε αύξηση της συγκέντρωσης του βηξαροτενίου στο πλάσμα. Επιπλέον, η ταυτόχρονη χορήγηση του βηξαροτενίου με επαγωγείς του CYP3A4 όπως π.χ. η ριφαμικίνη, η φαινυτοΐνη, η δεξαμεθαζόνη ή η φαινοβαρβιτάλη ενδέχεται θεωρητικά να προκαλέσουν μείωση της συγκέντρωσης του βηξαροτενίου στο πλάσμα.

Συνιστάται η άσκηση προσοχής στην περίπτωση συνδυασμού με υποστρώματα CYP3A4 με στενό θεραπευτικό περιθώριο δηλαδή ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες (κυκλοσπορίνη, tacrolimus, sirolimus) καθώς και κυτταροτοξικούς παράγοντες που μεταβολίζονται με το CYP3A4, δηλαδή κυκλοφωσφαμίδη, ετοποσίδη, φιναστερίδη, ιφοσφαμίδη, ταμοξιφαίνη, vinc-αλκαλοειδή.

Μία πληθυσμιακή ανάλυση της συγκέντρωσης του βηξαροτενίου στο πλάσμα σε ασθενείς με CTCL έδειξε ότι η ταυτόχρονη χορήγηση γεμφιβροζίλης είχε ως αποτέλεσμα τη σημαντική αύξηση της συγκέντρωσης του βηξαροτενίου στο πλάσμα. Ο μηχανισμός αυτής της αλληλεπίδρασης είναι άγνωστος. Σε παρόμοιες συνθήκες, η συγκέντρωση του βηξαροτενίου δεν επηρεάστηκε από την ταυτόχρονη χορήγηση ατορβαστατίνης ή λεβοθυροξίνης. Δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χορήγηση γεμφιβροζίλης με βηξαροτένιο.

#### *Συνέπειες του βηξαροτενίου σε άλλες ουσίες*

υπάρχουν ενδείξεις ότι το βηξαροτένιο ενδέχεται να επάγει το κυτόχρωμα CYP3A4. Έτσι, η επανειλημμένη χορήγηση βηξαροτενίου ενδέχεται να έχει ως αποτέλεσμα την αυτο-επαγωγή του ίδιου του μεταβολισμού του και, ιδίως σε επίπεδα δόσεων μεγαλύτερα από 300 mg/m<sup>2</sup>/ημέρα, ενδέχεται να αυξήσει την ταχύτητα μεταβολισμού και να μειώσει τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα άλλων ουσιών που μεταβολίζονται από το κυτόχρωμα P450 3A4, όπως η ταμοξιφαίνη. Για παράδειγμα, το βηξαροτένιο ενδέχεται να μειώσει την αποτελεσματικότητα των αντισυλληπτικών που λαμβάνονται από το στόμα (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6).

Το βηξαροτένιο μπορεί δυνητικά να ενισχύσει τη δράση της ινσουλίνης, παράγοντες που ενισχύουν την απέκκριση της ινσουλίνης (π.χ. σουλφονουλουρίες), ή ευαισθητοποιητές της ινσουλίνης (π.χ. θειαζολιδινεδιόνης) οδηγούν σε υπογλυκαιμία (βλ. παράγραφο 4.4.).

#### *Αλληλεπιδράσεις σε εργαστηριακές εξετάσεις*

Οι τιμές προσδιορισμού του CA125 σε ασθενείς με καρκίνο ωοθηκών ενδέχεται να αυξηθούν με τη θεραπεία με βηξαροτενίου.

#### *Τροφικές αλληλεπιδράσεις*

Σε όλες τις κλινικές μελέτες, δινόταν η οδηγία στους ασθενείς να λαμβάνουν τα καψάκια Targretin κατά τη διάρκεια ενός γεύματος ή αμέσως μετά από αυτό. Σε μία κλινική μελέτη, οι τιμές της επιφάνειας που διαγράφεται κάτω από την καμπύλη (AUC) and οι μέγιστες συγκεντρώσεις ( $C_{max}$ ) του βηξαροτενίου στο πλάσμα ήταν σημαντικά υψηλότερες μετά από λήψη γεύματος που περιείχε λιπαρά, σε αντίθεση με εκείνες μετά από λήψη διαλύματος γλυκόζης. Επειδή τα δεδομένα ασφάλειας και αποτελεσματικότητας από τις κλινικές δοκιμές βασίζονται στη χορήγηση μαζί με τροφή, τα καψάκια Targretin συνιστάται να χορηγούνται μαζί με τροφή.

Με βάση τον οξειδωτικό μεταβολισμό του βηξαροτενίου από το κυτόχρωμα P450 3A4, ο χυμός του γκρέιπφρουτ ενδέχεται θεωρητικά να οδηγήσει σε αύξηση της συγκέντρωσης του βηξαροτενίου στο πλάσμα.

### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

#### Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση του βηξαροτενίου σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα. Με βάση τη σύγκριση της έκθεσης ζώων και ασθενών στο βηξαροτένιο, δεν έχει επιδειχθεί ένα περιθώριο ασφάλειας για την τερατογένεση στον άνθρωπο (βλ. παράγραφο 5.3). Το βηξαροτένιο αντενδείκνυται στην εγκυμοσύνη (βλ. παράγραφο 4.3).

Εάν αυτό το φάρμακο χρησιμοποιηθεί ακούσια κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή εάν η ασθενής μείνει έγκυος ενώ παίρνει αυτό το φαρμακευτικό προϊόν, η ασθενής πρέπει να ενημερωθεί για το δυνητικό κίνδυνο για το έμβρυο.

#### Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Οι γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης πρέπει να λαμβάνουν επαρκή μέτρα αντισύλληψης όταν λαμβάνουν βηξαροτένιο. Πρέπει, μέσα σε μία εβδομάδα πριν από την έναρξη της θεραπείας με βηξαροτένιο να έχει ληφθεί αρνητικό αποτέλεσμα από ευαίσθητο τεστ εγκυμοσύνης (π.χ. ανθρώπινη β-χοριακή γοναδοτροπίνη ορού, β-HCG). Από τη στιγμή του αρνητικού τεστ εγκυμοσύνης μέχρι την έναρξη της θεραπείας, κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για ένα μήνα τουλάχιστον μετά από τη διακοπή της θεραπείας πρέπει να χρησιμοποιείται αποτελεσματική αντισύλληψη. Κάθε φορά που απαιτείται αντισύλληψη, συνιστάται να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα δύο αξιόπιστες μέθοδοι αντισύλληψης. Το βηξαροτένιο μπορεί δυνητικά να επάγει τα μεταβολικά ένζυμα και έτσι, θεωρητικά, να ελαττώσει την αποτελεσματικότητα των οιστρο-προγεστερονικών αντισυλληπτικών (βλ. παράγραφο 4.5). Συνεπώς, εάν η θεραπεία με βηξαροτένιο ενδείκνυται σε γυναίκα με δυνατότητα τεκνοποίησης, συνιστάται επίσης η χρήση μιας αξιόπιστης μη ορμονικής μεθόδου αντισύλληψης. Οι άνδρες ασθενείς με σεξουαλικούς συντρόφους που είναι έγκυες, που πιθανολογείται ότι είναι έγκυες ή που ενδέχεται δυνητικά να μείνουν έγκυες, πρέπει να χρησιμοποιούν προφυλακτικό κατά τη διάρκεια της σεξουαλικής πράξης, κατά το διάστημα λήψης βηξαροτενίου και για ένα μήνα τουλάχιστον μετά από την τελευταία δόση.

#### Θηλασμός

Είναι άγνωστο κατά πόσον το βηξαροτένιο απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Το βηξαροτένιο δεν πρέπει να λαμβάνεται από θηλάζουσες μητέρες.

#### Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα στον άνθρωπο σχετικά με τη δράση του βηξαροτενίου στη γονιμότητα. Σε άρρενες σκύλους, κάποιες δράσεις έχουν τεκμηριωθεί (βλ. παράγραφο 5.3). Δράσεις στη γονιμότητα δεν μπορούν να αποκλεισθούν.

#### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ζάλης και δυσκολιών στην όραση σε ασθενείς που λαμβάνουν Targretin. Οι ασθενείς που αντιμετωπίζουν συμπτώματα ζάλης ή δυσκολιών στην όραση κατά την διάρκεια της θεραπείας δεν πρέπει να οδηγούν ή να χειρίζονται μηχανήματα.

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

##### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η ασφάλεια του βηξαροτενίου έχει εξετασθεί σε κλινικές μελέτες στις οποίες συμμετείχαν 193 ασθενείς με δερματικό λέμφωμα κυττάρων T (CTCL) που λάμβαναν βηξαροτενίο για έως 118 εβδομάδες, καθώς και σε 420 καρκινοπαθείς ασθενείς χωρίς CTCL σε άλλες μελέτες.

Σε 109 ασθενείς με CTCL που αντιμετωπίστηκαν με τη συνιστώμενη αρχική δόση 300 mg/m<sup>2</sup>/ημέρα, οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου ήταν η υπερλπαιμία (πρωτοπαθής αύξηση τριγλυκεριδίων, 74%), υποθυρεοειδισμός (29%), υπερχοληστερολαιμία (28%), κεφαλαλγίες (27%), λευκοπενία (20%), κνησμός (20%), αδυναμία (19%), εξάνθημα (16%), αποφολιδωτική δερματίτιδα (15%) και πόνος (12%).

##### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το φάρμακο αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών σε ασθενείς με CTCL (N=109) οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν με τη συνιστώμενη αρχική δόση 300 mg/m<sup>2</sup>/ημέρα. Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών ταξινομείται ως “πολύ συχνές” (>1/10), “συχνές” (>1/100, <1/10), “όχι συχνές” (>1/1.000, <1/100), “σπάνιες” (>1/10.000, <1/1.000) και “πολύ σπάνιες” (<1/10.000).

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

**Πίνακας 2**                    **Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς σε κλινικές δοκιμές**

| Κατηγορία/οργανικό σύστημα (Ορολογία κατά MedDRA*)       | Πολύ συχνές      | Συχνές                                                                                | Όχι συχνές                                                                                                                                                                                                                                       |
|----------------------------------------------------------|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος | Λευκοπενία       | Αντίδραση παρόμοια με λέμφωμα<br>Λεμφοδενοπάθεια<br>Υπόχρωμη αναιμία <sup>1,2,3</sup> | Δυσκρασίες αίματος<br>Πορφύρα<br>Διαταραχή πήξης<br>Αύξηση χρόνου πήξης <sup>2,3</sup><br>Αναιμία <sup>1</sup><br>Θρομβοκυτταροπενία <sup>3</sup><br>Θρομβοκυθαιμία<br>Ηωσινοφιλία <sup>1</sup><br>Λευκοκυττάρωση <sup>2</sup><br>Λεμφοκυττάρωση |
| Διαταραχές                                               | Υποθυρεοειδισμός | Διαταραχή του θυρεοειδούς                                                             | Υπερθυρεοειδισμός                                                                                                                                                                                                                                |

| Κατηγορία/οργανικό σύστημα<br>(Ορολογία κατά MedDRA <sup>®</sup> ) | Πολύ συχνές                                      | Συχνές                                                                                                                                                                                                                                        | Όχι συχνές                                                                                                                                                                                        |
|--------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| του ενδοκρινικού συστήματος                                        |                                                  |                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                   |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης                         | Υπερλιπαιμία, υπερχοληστερολαιμία                | Αύξηση βάρους<br>Αύξηση της γλουταμινικής οξυαλοξεϊκής τρανσαμινάσης του ορού (SGOT)<br>Αύξηση της γλουταμινικής πυρουβικής τρανσαμινάσης του ορού (SGPT)<br>Αύξηση της γαλακτικής διϋδρογενάσης<br>Αύξηση της κρεατινίνης<br>Υποπρωτεϊναιμία | Ουρική αρθρίτιδα<br>Χολερυθριναιμία <sup>1,3</sup><br>Αύξηση του αζώτου ουρίας στο αίμα (BUN) <sup>1</sup><br>Μείωση της λιποπρωτεΐνης υψηλής πυκνότητας (HDL)                                    |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος                                 |                                                  | Ζάλη<br>Υπαισθησία<br>Αϋπνία                                                                                                                                                                                                                  | Αταξία<br>Νευροπάθεια<br>Ίλιγγος<br>Υπεραισθησία<br>Κατάθλιψη <sup>1,2,3</sup><br>Εκνευρισμός                                                                                                     |
| Οφθαλμικές διαταραχές                                              |                                                  | Ξηροφθαλμία<br>Οφθαλμικές διαταραχές                                                                                                                                                                                                          | Ειδικός καταρράκτης <sup>1,2,3</sup><br>Αμβλυωπία <sup>3</sup><br>Έλλειμμα οπτικού πεδίου<br>Βλάβη κερατοειδούς<br>Ανωμαλίες όρασης <sup>1,2,3</sup><br>Βλεφαρίτιδα<br>Επιπεφυκίτιδα <sup>3</sup> |
| Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου                             |                                                  | Κώφωση                                                                                                                                                                                                                                        | Διαταραχές του ωτός                                                                                                                                                                               |
| Καρδιακές διαταραχές                                               |                                                  |                                                                                                                                                                                                                                               | Ταχυκαρδία                                                                                                                                                                                        |
| Αγγειακές διαταραχές                                               |                                                  | Περιφερικό οίδημα                                                                                                                                                                                                                             | Αιμορραγία<br>Υπέρταση<br>Οίδημα <sup>3</sup><br>Αγγειοδιαστολή <sup>1,2,3</sup><br>Φλεβικοί κιρσοί                                                                                               |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού                                      |                                                  | Έμετος<br>Διάρροια <sup>1,3</sup><br>Ναυτία <sup>3</sup><br>Ανορεξία <sup>1</sup><br>Διαταραχές εργαστηριακών εξετάσεων ηπατικής λειτουργίας<br>Χειλίτιδα <sup>2</sup><br>Ξηροστομία <sup>2,3</sup><br>Δυσκοιλιότητα<br>Μετεωρισμός           | Παγκρεατίτιδα <sup>1,3</sup><br>Ηπατική ανεπάρκεια<br>Γαστρεντερικές διαταραχές <sup>1</sup>                                                                                                      |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού                    | Αποφολιδωτική δερματίτιδα<br>Κνησμός<br>Εξάνθημα | Δερματικό έλκος<br>Αλωπεκία <sup>1</sup><br>Υπερτροφία δέρματος<br>Δερματικό οζίδιο<br>Ακμή                                                                                                                                                   | Ορώδης έκκριση <sup>1</sup><br>Απλός έρπητας<br>Φλυκταινώδες εξάνθημα<br>Αποχρωματισμός δέρματος <sup>3</sup><br>Διαταραχές μαλλιών <sup>1</sup>                                                  |

| Κατηγορία/οργανικό σύστημα (Ορολογία κατά MedDRA <sup>®</sup> )  | Πολύ συχνές                     | Συχνές                                                                                                                  | Όχι συχνές                                                                                                                                                                                    |
|------------------------------------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                  |                                 | Ιδρώτας<br>Ξηροδερμία <sup>2,3</sup><br>Δερματικές διαταραχές                                                           | Διαταραχές νυχιών <sup>1,3</sup>                                                                                                                                                              |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού |                                 | Οστικός πόνος<br>Αρθραλγία<br>Μυαλγία                                                                                   | Μυασθένεια <sup>1</sup>                                                                                                                                                                       |
| Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών                     |                                 |                                                                                                                         | Λευκωματουρία <sup>1,3</sup><br>Ανώμαλη νεφρική λειτουργία                                                                                                                                    |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης            | Πόνος<br>Κεφαλαλγία<br>Αδυναμία | Αλλεργική αντίδραση<br>Λοίμωξη<br>Ρίγη <sup>1</sup><br>Κοιλιακό άλγος<br>Μεταβολή του επιπέδου των ορμονών <sup>1</sup> | Νεόπλασμα<br>Πυρετός <sup>1,2,3</sup><br>Κυτταρίτιδα<br>Παρασιτική λοίμωξη<br>Διαταραχή των βλεννογόνων <sup>3</sup><br>Άλγος στην πλάτη <sup>1,2,3</sup><br>Ανώμαλες εργαστηριακές εξετάσεις |

- 1: οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν με αυξημένη συχνότητα όταν το βηξαροτένιο χορηγήθηκε σε δόση >300 mg/m<sup>2</sup>/ημέρα.
- 2: οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν με αυξημένη συχνότητα όταν το βηξαροτένιο χορηγήθηκε σε δόση 300 mg/m<sup>2</sup>/ημέρα σε καρκινοπαθείς ασθενείς χωρίς CTCL.
- 3: οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν με αυξημένη συχνότητα όταν το βηξαροτένιο χορηγήθηκε σε δόση >300 mg/m<sup>2</sup>/ημέρα (σε σύγκριση με τη χορήγηση του σε ασθενείς με CTCL σε δόση 300 mg/m<sup>2</sup>/ημέρα) σε καρκινοπαθείς ασθενείς χωρίς CTCL.

**Παρατηρούνται επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες όταν λαμβάνεται σε ποσότητες διαφορετικές από τη συνιστώμενη δόση και για διαφορετικές ενδείξεις (δηλ. χρησιμοποιείται σε ασθενείς που πάσχουν από CTCL σε αρχική δόση >300mg/m<sup>2</sup>/ημέρα ή σε καρκινοπαθείς ασθενείς χωρίς CTCL):**

Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν πρόσφατα

Εκχυμώσεις, πετέχειες, ανώμαλα λευκά αιμοσφαίρια αίματος, ελάττωση της θρομβοπλαστίνης, ανώμαλα ερυθροκύτταρα, αφυδάτωση, αύξηση της γοναδοτρόπου ωχρινοποιητικής ορμόνης, απώλεια βάρους, αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης, αύξηση της κρεατινοφωσφοκινάσης, αύξηση της λιπάσης, υπερασβεστιαμία, ημικρανίες, περιφερική νευρίτιδα, παραισθησία, υπέρταση, σύγχυση, άγχος, συναισθηματική αστάθεια, υπνηλία, μειωμένη σεξουαλική διάθεση, νευρικότητα, νυκτερινή τύφλωση, νυσταγμός, διαταραχή της έκκρισης δακρύων, εμβοές, παραποίηση της γεύσης, θωρακικό άλγος, αρρυθμία, διαταραχή των περιφερικών αγγείων, γενικευμένο οίδημα, αιμόπτυση, δύσπνοια, αυξημένος βήχας, κολπίτιδα, φαρυγγίτιδα, δυσφαγία, έλκη στόματος, μονιλίαση στόματος, στοματίτιδα, δυσπεψία, δίψα, ανωμαλίες κοπράνων, ερυγές, κυστεοφυσσαλιδώδες εξάνθημα, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, κράμπες των κάτω άκρων, αιματουρία, γριππώδες σύνδρομο, πυελικό άλγος και απόπνοια οσμής σώματος.

Σε μεμονωμένες περιπτώσεις αναφέρθηκαν επίσης: καταστολή του μυελού των οστών, μείωση της προθρομβίνης, μείωση της γοναδοτρόπου ωχρινοποιητικής ορμόνης, αύξηση της αμυλάσης, υπονατριαιμία, υποκαλιαιμία, υπερουριχαιμία, υποχοληστερολαιμία, υπολιπαιμία,

υπομαγνησισαιμία, ανωμαλία στη βάδιση, λήθαργος, περιστοματική παραισθησία, ανωμαλία της σκέψης, οφθαλμικό άλγος, υποογκαιμία, υποσκληρίδιο αιμάτωμα, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, αίσθημα παλμών, επίσταξη, αγγειακή ανωμαλία, αγγειακές διαταραχές, ωχρότητα, πνευμονία, αναπνευστικές διαταραχές, πνευμονικές διαταραχές, πλευριτικές διαταραχές, χολοκυστίτιδα, ηπατική βλάβη, ίκτερος, χολοστατικός ίκτερος, μέλαινα, έμετος, σπασμός του λάρυγγα, τεινεσμός, ρινίτιδα, αυξημένη όρεξη, ουλίτιδα, έρπητας ζωστήρας, ψωρίαση, δοθιήνωση, δερματίτιδα εξ επαφής, σμηγματόρροια, λειχηνοειδής δερματίτιδα, αρθρίτιδα, διαταραχές των αρθρώσεων, κατακράτηση ούρων, διαταραχή της ούρησης, πολυουρία, νυκτουρία, ανικανότητα, ανωμαλίες των ούρων, διόγκωση των μαστών, καρκίνωμα, αντίδραση φωτοευαισθησίας, οίδημα προσώπου, κακουχία, ιογενής λοίμωξη, κοιλιακή διόγκωση.

Η πλειονότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών παρατηρήθηκαν σε μεγαλύτερη συχνότητα με δόσεις μεγαλύτερες από 300 mg/m<sup>2</sup>/ημέρα. Γενικά, αυτές υποχώρησαν χωρίς συνέπειες με μείωση της δόσης ή με διακοπή του φαρμάκου. Ωστόσο, μεταξύ του συνολικού αριθμού των 810 ασθενών, συμπεριλαμβανομένων εκείνων χωρίς κακοήθεια, στους οποίους χορηγήθηκε βηξαροτένιο, υπήρξαν τρεις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες με θανατηφόρα έκβαση (οξεία παγκρεατίτιδα, υποσκληρίδιο αιμάτωμα και ηπατική ανεπάρκεια). Από αυτές, η ηπατική ανεπάρκεια, η οποία εκτιμήθηκε αργότερα ότι δεν σχετιζόταν με το βηξαροτένιο, ήταν η μόνη που εμφανίστηκε σε ασθενή με CTCL.

Ο υποθυρεοειδισμός γενικά εμφανίζεται 4-8 εβδομάδες μετά από την έναρξη της θεραπείας. Ενδέχεται να είναι ασυμπτωματικός, αποκρίνεται στη θεραπεία με θυροξίνη και υποχωρεί με τη διακοπή του φαρμάκου.

Το βηξαροτένιο έχει διαφορετικό προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών από τα άλλα μη-RXR (ρητινοειδείς X υποδοχείς) εκλεκτικά ρητινοειδή φάρμακα που χορηγούνται από το στόμα. Χάρη στην πρωτοπαθή δράση δέσμευσης με τους ρητινοειδείς X υποδοχείς (RXR), το βηξαροτένιο είναι λιγότερο πιθανό να προκαλέσει βλεννογονοδερματικές τοξικότητες και τοξικότητες του τριχωτού και των νυχιών, αρθραλγία και μυαλγία, οι οποίες αναφέρονται συχνά με τους παράγοντες που δεσμεύουν τους υποδοχείς του ρητινοϊκού οξέος (RAR).

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Δεν έχει αναφερθεί καμία κλινική εμπειρία για υπερδοσολογία με Targretin. Η τυχόν υπερδοσολογία πρέπει να αντιμετωπίζεται με υποστηρικτική φροντίδα των σημείων και των συμπτωμάτων που εμφανίζει ο ασθενής.

Σε κλινικές μελέτες, έχει χορηγηθεί βηξαροτένιο σε δόσεις μέχρι 1000 mg/m<sup>2</sup>/ημέρα χωρίς καμία οξεία τοξική ενέργεια. Απλές δόσεις των 1500 mg/kg (9000 mg/m<sup>2</sup>) και 720 mg/kg (14.400 mg/m<sup>2</sup>) έγιναν ανεκτές χωρίς σημαντική τοξικότητα σε επίμυες και σκύλους, αντίστοιχα.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: λοιποί αντινεοπλασματικοί παράγοντες, κωδικός ATC: L01XF03

## Μηχανισμός δράσης

Το βηξαροτένιο είναι μια συνθετική χημική ένωση η οποία ασκεί τη βιολογική της δράση μέσω της εκλεκτικής δέσμευσης και ενεργοποίησης των τριών ρητινοειδών X υποδοχέων (RXR): α, β και γ. Μόλις αυτοί οι υποδοχείς ενεργοποιηθούν, λειτουργούν ως μεταγραφικοί παράγοντες που ρυθμίζουν διαδικασίες όπως π.χ. η διαφοροποίηση και ο πολλαπλασιασμός των κυττάρων, η απόπτωση και η ευαισθητοποίηση στην ινσουλίνη. Η ικανότητα των RXR να σχηματίζουν ετεροδυμίες με διάφορες ουσίες που συνδέουν τους υποδοχείς και είναι σημαντικοί για την κυτταρική λειτουργία και φυσιολογία δείχνει ότι οι βιολογικές δράσεις του βηξαροτενίου έχουν μεγαλύτερη ποικιλομορφία από αυτή των ενώσεων που ενεργοποιούν τους υποδοχείς του ρητινοϊκού οξέος (RAR).

*In vitro*, το βηξαροτένιο αναστέλλει την ανάπτυξη των σειρών των καρκινικών κυττάρων αιμοποιητικής και επιθηλιακής προέλευσης. *In vivo*, το βηξαροτένιο προκαλεί υποστροφή του όγκου σε μερικά ζωικά μοντέλα και προλαμβάνει το σχηματισμό όγκων σε άλλα. Ωστόσο, ο ακριβής μηχανισμός δράσης του βηξαροτενίου στη θεραπεία του δερματικού λεμφώματος κυττάρων T (CTCL) είναι άγνωστος.

## Κλινικά αποτελέσματα

Τα καψάκια βηξαροτενίου αξιολογήθηκαν σε κλινικές δοκιμές στις οποίες συμμετείχαν 193 ασθενείς με CTCL, εκ των οποίων οι 93 έπασχαν από τη νόσο σε προχωρημένο στάδιο και η νόσος τους παρουσίαζε αντίσταση στην προηγούμενη συστηματική θεραπεία. Ανάμεσα στους 61 ασθενείς που υπεβλήθησαν σε θεραπεία με αρχική δόση 300 mg/m<sup>2</sup>/ημέρα, το συνολικό ποσοστό απόκρισης σύμφωνα με την καθολική αξιολόγηση που εκτέλεσε ο ιατρός ήταν 51% (31/61), ενώ το ποσοστό πλήρους κλινικής απόκρισης ήταν 3%. Οι αποκρίσεις προσδιορίστηκαν επίσης από το συνολικό άθροισμα της βαθμολογίας πέντε κλινικών σημείων (εμβαδόν επιφάνειας, ερύθημα, ανύψωση πλάκας, απολέπιση και υπο-/υπερμελάχρωση), όπου ελήφθησαν επίσης υπ' όψη όλες οι εξωδερματικές εκδηλώσεις του CTCL. Σύμφωνα με αυτή τη σύνθετη αξιολόγηση, το συνολικό ποσοστό απόκρισης ήταν 31% (19/61), ενώ το ποσοστό πλήρους κλινικής απόκρισης ήταν 7% (4/61).

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

### Απορρόφηση

*Απορρόφηση/δοσοαναλογικότητα:* Η φαρμακοκινητική παρουσίασε γραμμική συμπεριφορά μέχρι τη δόση των 650 mg/m<sup>2</sup>. Οι τιμές ημιζωής της τερματικής αποβολής ήταν γενικά μεταξύ μίας και τριών ωρών. Μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση μία φορά ημερησίως δόσεων επιπέδου  $\geq 230$  mg/m<sup>2</sup>, οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα ( $C_{max}$ ) και η επιφάνεια που διαγράφεται κάτω από την καμπύλη (AUC) σε μερικούς ασθενείς ήταν μικρότερες από τις αντίστοιχες τιμές απλής δόσης. Δεν παρατηρήθηκε καμία ένδειξη παρατεταμένης συσσώρευσης. Στο συνιστώμενο επίπεδο αρχικής ημερήσιας δόσης (300 mg/m<sup>2</sup>), οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της απλής δόσης και των επαναλαμβανόμενων ημερήσιων δόσεων του βηξαροτενίου ήταν παρόμοιες.

### Κατανομή

*Δέσμευση με πρωτεΐνες/κατανομή:* Το βηξαροτένιο δεσμεύεται σε υψηλό ποσοστό (>99%) με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Η πρόσληψη του βηξαροτενίου από τα όργανα ή τους ιστούς δεν έχει αξιολογηθεί.

## Βιομετασχηματισμός

**Μεταβολισμός:** Οι μεταβολίτες του βηξαροτενίου στο πλάσμα είναι μεταξύ άλλων το 6- και το 7-υδροξυ-βηξαροτένιο και το 6- και 7-οξο-βηξαροτένιο. *In vitro* μελέτες υποδηλώνουν ότι η διάσπαση από τη γλυκουρονιδάση αποτελεί μια μεταβολική οδό, καθώς και ότι το κυτόχρωμα P450 3A4 είναι το κύριο ισοένζυμο του κυτοχρώματος P450 που είναι υπεύθυνο για το σχηματισμό των οξειδωτικών μεταβολιτών. Με βάση την *in vitro* δέσμευση και το προφίλ ενεργοποίησης των ρητινοειδών υποδοχέων των μεταβολιτών, καθώς και τις σχετικές ποσότητες των επιμέρους μεταβολιτών στο πλάσμα, οι μεταβολίτες έχουν μικρή επίπτωση στο φαρμακολογικό προφίλ της ενεργοποίησης των ρητινοειδών υποδοχέων από το βηξαροτένιο.

## Αποβολή

**Απέκκριση:** Ούτε το βηξαροτένιο ούτε οι μεταβολίτες του απεκκρίνονται με τα ούρα σε υπολογίσιμες ποσότητες. Η εκτιμώμενη νεφρική κάθαρση του βηξαροτενίου είναι μικρότερη από 1 ml/λεπτό. Η νεφρική απέκκριση δεν είναι σημαντική οδός αποβολής του βηξαροτενίου.

## *Φαρμακοκινητικές ιδιότητες σε ειδικούς πληθυσμούς*

**Ηλικία:** Με βάση τη φαρμακοκινητική ανάλυση του πληθυσμού των δεδομένων για 232 ασθενείς ηλικίας  $\geq 65$  ετών και 343 ασθενείς ηλικίας  $<65$  ετών, η ηλικία δεν έχει στατιστικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική του βηξαροτενίου.

**Βάρος σώματος και Φύλο:** Με βάση την πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση των δεδομένων για 614 ασθενείς με εύρος σωματικού βάρους από 26 έως 145 kg, η φαινόμενη κάθαρση του βηξαροτενίου αυξάνεται με την αύξηση του βάρους σώματος. Το φύλο δεν έχει στατιστικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική του βηξαροτενίου.

**Φυλή:** Με βάση τη φαρμακοκινητική ανάλυση των δεδομένων του πληθυσμού για 540 Καυκάσιους και 44 Έγχρωμους ασθενείς, η φαρμακοκινητική του βηξαροτενίου είναι παρόμοια σε Έγχρωμους και Καυκάσιους. Υπάρχουν ανεπαρκή δεδομένα για να αξιολογηθούν οι πιθανές διαφορές στη φαρμακοκινητική του βηξαροτενίου για άλλες φυλές.

## **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Το βηξαροτένιο δεν είναι γενετοξικό. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες καρκινογένεσης. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες γονιμότητας. Ωστόσο, σε σεξουαλικά ανώριμους άρρενες σκύλους παρατηρήθηκε αναστρέψιμη ασπερματογένεση (μελέτη 28 ημερών) και εκφύλιση των όρχεων (μελέτη 91 ημερών). Όταν το βηξαροτένιο χορηγήθηκε για έξι μήνες σε σεξουαλικά ώριμους σκύλους, δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στους όρχεις. Οι επιδράσεις στη γονιμότητα δεν είναι δυνατό να αποκλειστούν. Το βηξαροτένιο, όπως και η πλειοψηφία των ρητινοειδών, ήταν τερατογενές και εμβρυοτοξικό σε μια δοκιμασία σε ζώα, σε συστηματικές εκθέσεις οι οποίες είναι δυνατόν να επιτευχθούν κλινικά στον άνθρωπο. Σε επίμυες και σκύλους στους οποίους χορηγήθηκε βηξαροτένιο σε συστηματική έκθεση, η οποία είναι δυνατό να επιτευχθεί κλινικά στον άνθρωπο, εμφανίστηκε μη αναστρέψιμος καταρράκτης στην οπίσθια περιοχή του φακού. Η αιτιολογία αυτού του ευρήματος είναι άγνωστη. Δεν έχει αποκλειστεί η ανεπιθύμητη ενέργεια της δημιουργίας καταρράκτη στον άνθρωπο μετά από μακρόχρονη θεραπεία με βηξαροτένιο.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Περιεχόμενο καψακίου:

πολυαιθυλενογλυκόλη  
πολυσорβικό  
ποβιδόνη  
βουτυλοϋδροξυανισόλη.

Κέλυφος καψακίου :

ζελατίνη  
ειδικό μίγμα σορβιτόλης-γλυκερίνης (γλυκερίνη, σορβιτόλη, ανυδρίτες σορβιτόλης (1,4-σορβιτάνη), μαννιτόλη και νερό)  
διοξείδιο του τιτανίου (E171)  
εκτυπωτική μελάνη (SDA 35A αλκοόλη (αιθανόλη & αιθυλεστέρας οξικός), προπυλενογλυκόλη (E1520), σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172), πολυβινυλεστέρας οξικός φθαλικός, κεκαθαρμένο ύδωρ, ισοπροπυλική αλκοόλη, πολυαιθυλενογλυκόλη 400, αμμωνίου υδροξείδιο 28%)

## **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

## **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια.

## **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30 °C.  
Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη.

## **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Φιάλες από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας, με πόμα ασφαλείας για την προστασία των παιδιών, που περιέχουν 100 καψάκια.

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Καμιά ειδική υποχρέωση για απόρριψη  
Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/01/178/001

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 29 Μαρτίου 2001  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 24 Απριλίου 2006

#### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

**B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (Βλ. Παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

**Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

**Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

- **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Δεν εφαρμόζεται.

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΚΕΙΜΕΝΟ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΧΑΡΤΟΝΕΝΙΑ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΚΕΙΜΕΝΟ ΣΤΗΝ ΕΤΙΚΕΤΑ ΤΗΣ ΦΙΑΛΗΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Targretin 75 mg μαλακά καψάκια  
Βηξαροτένιο

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ**

Κάθε καψάκιο περιέχει 75 mg βηξαροτενίου.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει σορβιτόλη. Βλέπε φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

100 μαλακά καψάκια

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Από στόματος χρήση  
Πρέπει να καταπίνεται ολόκληρο  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30 °C  
Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/01/178/001

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Targretin 75 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

|                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ<br/>ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------|

PC:

SN:

NN:

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη**

### **Targretin 75 mg μαλακά καψάκια βηξαροτένιο**

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια ενημερώσετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### **Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:**

1. Τι είναι το Targretin και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Targretin
3. Πώς να πάρετε το Targretin
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Targretin
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### **1. Τι είναι το Targretin και ποια είναι η χρήση του**

Η δραστική ουσία του Targretin, το βηξαροτένιο, ανήκει σε μία ομάδα φαρμάκων που είναι γνωστά ως ρητινοειδή και τα οποία σχετίζονται με τη βιταμίνη Α. Τα καψάκια Targretin χρησιμοποιούνται από ασθενείς που βρίσκονται σε προχωρημένο στάδιο δερματικού λεμφώματος κύτταρων T (CTCL), των οποίων η νόσος δεν έχει αποκριθεί σε άλλες θεραπείες. Το δερματικό λέμφωμα κύτταρων T είναι μια κατάσταση κατά την οποία ορισμένα κύτταρα του λεμφικού συστήματος του σώματος, που ονομάζονται λεμφοκύτταρα T, γίνονται καρκινικά και επηρεάζουν το δέρμα.

#### **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Targretin**

##### **Μην πάρετε το Targretin:**

- σε περίπτωση αλλεργίας στο βηξαροτένιο ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε ή εάν είστε γυναίκα που μπορεί να μείνει έγκυος και δεν χρησιμοποιείτε αποτελεσματικά αντισυλληπτικά μέτρα.
- εάν έχετε ιστορικό παγκρεατίτιδας, έχετε αυξημένα λιπίδια (λίπος αίματος) που δεν ελέγχονται (υψηλή χοληστερόλη ή υψηλά τριγλυκερίδια αίματος), πάσχετε από υπερβιταμίνωση Α, πάσχετε από μη ελεγχόμενη νόσο του θυρεοειδούς, πάσχετε από ανεπάρκεια ηπατικής λειτουργίας ή πάσχετε από συστηματική λοίμωξη η οποία βρίσκεται σε εξέλιξη.

##### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Απευθυνθείτε στο γιατρό σας πριν πάρετε το Targretin

- εάν έχετε γνωστή υπερευαισθησία στα ρητινοειδή (που σχετίζονται με τη βιταμίνη Α), πάσχετε από νόσο του ήπατος, έχετε αυξημένα λιπίδια του αίματος ή λαμβάνετε φάρμακα που ενδέχεται να προκαλούν αύξηση των λιπιδίων στο αίμα, πάσχετε από μη ελεγχόμενο

- σακχαρώδη διαβήτη (σάκχαρο αίματος), είχατε στο παρελθόν νόσο της χοληδόχου κύστης ή των χοληφόρων ή καταναλώνετε εξαιρετικά μεγάλες ποσότητες αλκοόλ.
- εάν είχατε ποτέ οποιαδήποτε προβλήματα ψυχικής υγείας, συμπεριλαμβανομένων κατάθλιψης, επιθετικών τάσεων ή μεταβολών της διάθεσης. Αυτό ισχύει γιατί η λήψη του Targretin μπορεί να επηρεάσει τη διάθεσή σας.

Ενδέχεται να χρειαστεί εξακρίβωση των λιπιδίων του αίματος σε νηστεία πριν από την έναρξη της θεραπείας με Targretin, κατόπιν με συχνότητα μία φορά την εβδομάδα και στη συνέχεια μία φορά το μήνα, κατά τη διάρκεια λήψης του φαρμάκου αυτού.

Προτού αρχίσει η θεραπεία, θα ληφθούν δείγματα αίματος για να εκτιμηθεί η λειτουργία του ήπατος και του θυρεοειδούς αδένος και για να παρακολουθείται ο αριθμός των λευκών και των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Η παρακολούθηση των ανωτέρω θα συνεχιστεί και κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Ενδέχεται να χρειαστούν περιοδικές οφθαλμικές εξετάσεις, εάν αισθανθείτε δυσκολία στην όραση ενώ παίρνετε το φάρμακο αυτό.

Μειώστε στο ελάχιστο την έκθεσή σας στο ηλιακό φως και αποφύγετε την έκθεσή σας στους ηλιακούς λαμπτήρες.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, μην παίρνετε περισσότερες από 15.000 μονάδες IU συμπληρωμάτων βιταμίνης Α την ημέρα.

#### Προβλήματα ψυχικής υγείας

Υπάρχει πιθανότητα εσείς να μην προσέξετε τυχόν μεταβολές στη διάθεσή σας και τη συμπεριφορά σας, οπότε είναι πολύ σημαντικό να ενημερώσετε τους φίλους σας και την οικογένειά σας ότι αυτό το φάρμακο θα μπορούσε να επηρεάσει τη διάθεσή σας και τη συμπεριφορά σας. Αυτοί μπορεί να παρατηρήσουν αυτές τις μεταβολές και να σας βοηθήσουν να εντοπίσετε τυχόν προβλήματα για τα οποία θα χρειαστεί να απευθυνθείτε στον γιατρό σας.

#### Παιδιά και έφηβοι

Τα καψάκια Targretin δεν πρέπει να λαμβάνονται από παιδιά ή εφήβους.

#### Άλλα φάρμακα και Targretin

Ενημερώστε το γιατρό εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα, όπως π.χ.

- κετοконаζόλη και ιτρακοναζόλη (που χρησιμοποιούνται κατά των μυκητιασικών λοιμώξεων),
- ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη και ριφαμπικίνη (που χρησιμοποιούνται κατά των βακτηριδιακών λοιμώξεων),
- φαινυτοΐνη και φαινοβαρβιτάλη (που χρησιμοποιούνται κατά των επιληπτικών κρίσεων),
- γεμφιβροζίλη (που χρησιμοποιείται για να μειώσει τα υψηλά επίπεδα λιπιδίων του αίματος, όπως τα τριγλυκερίδια και η χοληστερόλη),
- συμπληρώματα βιταμίνης Α, αναστολείς της πρωτεάσης (που χρησιμοποιούνται κατά των λοιμώξεων),
- ταμοξιφαίνη (που χρησιμοποιείται κατά μερικών μορφών καρκίνου),
- δεξαμεθαζόνη (που χρησιμοποιείται σε φλεγμονώδεις καταστάσεις),
- ινσουλίνη, παράγοντες που ενισχύουν την έκκριση της ινσουλίνης, ή ευαισθητοποιητές της ινσουλίνης (που χρησιμοποιούνται κατά του σακχαρώδη διαβήτη).

Αυτό έχει μεγάλη σημασία, καθώς η χρήση περισσότερων του ενός φαρμάκων ταυτόχρονα μπορεί να ενισχύσει ή να εξασθενήσει τη δράση των φαρμάκων.

#### Το Targretin με τροφή και ποτό

Το Targretin πρέπει να λαμβάνεται μαζί με το φαγητό (βλέπε παράγραφο 3). Εάν καταναλώνετε τακτικά γκρέιπφρουτ ή χυμό από γκρέιπφρουτ, παρακαλούμε συμβουλευθείτε το γιατρό σας διότι αυτό έχει τη δυνατότητα να αλλάξει την απόκριση του οργανισμού σας στη θεραπεία με Targretin.

### **Κύηση και θηλασμός**

Το Targretin ενδέχεται να βλάψει το αναπτυσσόμενο έμβρυο. Μη χρησιμοποιείτε το Targretin εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε. Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Εάν έχετε τη δυνατότητα τεκνοποίησης, θα πρέπει να κάνετε ένα τεστ εγκυμοσύνης μία εβδομάδα προτού αρχίσετε τη θεραπεία, που να επιβεβαιώνει ότι δεν είστε έγκυος. Πρέπει να χρησιμοποιείτε συνεχώς αποτελεσματική αντισύλληψη, αρχής γενομένης ένα μήνα προτού αρχίσετε τη θεραπεία μέχρι και ένα μήνα αφού σταματήσετε να παίρνετε το Targretin. Συνιστάται να χρησιμοποιούνται δύο αξιόπιστες μέθοδοι αντισύλληψης ταυτόχρονα. Εάν λαμβάνετε ορμονικό αντισυλληπτικό (π.χ. "χάπι" αντισύλληψης), θα πρέπει να συμβουλευθείτε το γιατρό σας.

Εάν είστε άντρας και η σύντροφός σας είναι έγκυος ή έχει τη δυνατότητα τεκνοποίησης, πρέπει να χρησιμοποιείτε προφυλακτικό κατά τη διάρκεια της σεξουαλικής πράξης ενώ λαμβάνετε βηξαροτένιο και για ένα μήνα τουλάχιστον μετά από την τελευταία δόση.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Δεν είναι γνωστό κατά πόσον το Targretin επιδρά στην ικανότητά σας να οδηγείτε αυτοκίνητο ή να χειρίζεστε μηχανήματα. Εάν αισθανθείτε ζάλη ή δυσκολίες στην όραση κατά την διάρκεια της θεραπείας, μην οδηγείτε και μην χειρίζεστε μηχανήματα.

### **Το Targretin περιέχει σορβιτόλη και βουτυλοϋδροξυανισόλη**

Το Targretin περιέχει μικρή ποσότητα σορβιτόλης (ένα είδος σακχάρου). Εάν έχετε δυσανεξία σε κάποια σάκχαρα, ενημερώστε το γιατρό σας πριν λάβετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν. Η βουτυλοϋδροξυανισόλη μπορεί να προκαλέσει ερεθισμό στους βλεννογόνους, γι' αυτό τα καψάκια πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα και να μη μασώνται.

## **3. Πώς να πάρετε το Targretin**

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Ο γιατρός θα σας συνταγογραφήσει τη δόση που είναι κατάλληλη για σας. Η συνιστώμενη δόση είναι γενικά 4 έως 10 καψάκια που πρέπει να παίρνονται μία φορά ημερησίως. Παίρνετε το συνταγογραφημένο αριθμό των καψακίων την ίδια ώρα κάθε ημέρα κατά τη διάρκεια ενός γεύματος. Τα καψάκια είναι δυνατό να λαμβάνονται αμέσως πριν, κατά τη διάρκεια ή αμέσως μετά από το γεύμα, ανάλογα με τις προτιμήσεις σας. Τα καψάκια πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα χωρίς να μασιούνται.

### **Για πόσο διάστημα πρέπει να παίρνετε το Targretin**

Παρ' όλο που μερικοί ασθενείς παρουσιάζουν βελτίωση μέσα στις πρώτες λίγες εβδομάδες, οι περισσότεροι ασθενείς χρειάζονται αρκετούς μήνες θεραπείας ή και περισσότερο για να παρουσιάσουν βελτίωση.

### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Targretin από την κανονική**

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Targretin από τη συνταγογραφημένη, πρέπει να επικοινωνήσετε με το γιατρό σας.

**Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Targretin**

Εάν ξεχάσετε να πάρετε μία δόση, πάρτε την ημερήσια δόση σας με το επόμενο γεύμα σας και πάρτε τη συνηθισμένη σας δόση κανονικά την επόμενη ημέρα. Μην πάρετε διπλή δόση σε μία ημέρα, για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε την προηγούμενη ημέρα.

**Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Targretin**

Ο γιατρός σας θα καθορίσει για πόσο χρονικό διάστημα πρέπει να παίρνετε το Targretin και πότε η αγωγή μπορεί να σταματήσει. Μην σταματήσετε να παίρνετε το φάρμακό σας παρά μόνον όταν ο γιατρός σας θα σας συμβουλέψει να σταματήσετε.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε το γιατρό, ή το φαρμακοποιό σας.

**4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Εάν αισθανθείτε οποιαδήποτε επιδείνωση της κατάστασής σας ενώ παίρνετε Targretin, ενημερώστε το γιατρό σας το συντομότερο δυνατό. Μερικές φορές είναι απαραίτητο να προσαρμοστεί η δόση ή να διακοπεί η θεραπεία. Ο γιατρός σας θα σας συμβουλέψει τι να κάνετε.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με δερματικό λέμφωμα T-λεμφοκυττάρων (CTCL), οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν με τη συνιστώμενη αρχική δόση.

Πολύ συχνές (οι οποίες μπορεί να εμφανιστούν σε περισσότερο από έναν στους 10 ασθενείς που λαμβάνουν την αγωγή):

Χαμηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων  
Μείωση των επιπέδων των ορμονών του θυρεοειδούς  
Αύξηση των λιπιδίων του αίματος (τριγλυκερίδια και χοληστερόλη)  
Κνησμός, ερυθρότητα, ερεθισμός, απολέπιση  
Κεφαλαλγία, αδυναμία, πόνος

Συχνές (οι οποίες μπορεί να εμφανιστούν σε έως 1 στους 10 ασθενείς που λαμβάνουν την αγωγή):

Χαμηλός αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων, διόγκωση λεμφαδένων, επιδείνωση του λεμφώματος  
Διαταραχή του θυρεοειδούς  
Αύξηση των ηπατικών ενζύμων, διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας, χαμηλές πρωτεΐνες αίματος, αύξηση βάρους  
Αϋπνία, ζάλη, μειωμένη δερματική αίσθηση  
Ξηροφθαλμία, κόπωση, ανώμαλη οφθαλμική αίσθηση συμπεριλαμβανομένων του ερεθισμού και του βάρους  
Πρήξιμο άκρων  
Ναυτία, διάρροια, ξηροστομία, ξηρότητα στα χείλη χειλέων, απώλεια όρεξης, δυσκοιλιότητα, υπερβολικά αέρια, ανωμαλία στις τιμές των εξετάσεων της ηπατικής λειτουργίας, έμετος  
Ξηροδερμία, δερματικές ανωμαλίες, απώλεια μαλλιών, δερματικά έλκη, ακμή, πάχυνση του δέρματος, δερματικά οζίδια, αύξηση εφίδρωσης  
Αρθραλγία, οστικοί πόνοι, μυαλγίες  
Ρίγη, κοιλιακό άλγος, αλλεργική αντίδραση, λοίμωξη

Όχι συχνές (οι οποίες μπορεί να εμφανιστούν σε έως 1 στους 100 ασθενείς που λαμβάνουν την αγωγή):

Διαταραχές αίματος, διαταραχές πήξης του αίματος, ηωσινοφιλία, λευκοκυττάρωση, λεμφοκυττάρωση, πορφύρα, αύξηση και μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων

Υπερλειτουργία θυρεοειδούς  
Αύξηση χολερυθρίνης αίματος, διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας, ουρική αρθρίτιδα, μείωση της HDL χοληστερόλης  
Εκνευρισμός, διαταραχές ισορροπίας, κατάθλιψη, δερματική υπεραισθησία, ανώμαλη νευρική αίσθηση, ίλιγγος  
Ανωμαλία όρασης, θάμβος όρασης, φλεγμονή των βλεφάρων, καταρράκτης, φλεγμονή του λευκού τμήματος του ματιού, βλάβη κερατοειδούς, διαταραχή των ωτών, έλλειμμα οπτικού πεδίου  
Πρήξιμο, αιμορραγία, υψηλή αρτηριακή πίεση, ταχυκαρδία, διόγκωση των ορατών φλεβών, διαστολή των αιμοφόρων αγγείων  
Γαστρεντερικές διαταραχές, ηπατική ανεπάρκεια, φλεγμονή παγκρέατος  
Διαταραχές στο τριχωτό, απλός έρπητας, διαταραχές νυχιών, φλυκταινώδες εξάνθημα, ορώδης έκκριση, αποχρωματισμός δέρματος  
Μυϊκή αδυναμία  
Πρωτεΐνες στα ούρα, ανώμαλη νεφρική λειτουργία  
Πόνος στην πλάτη, λοίμωξη του δέρματος, πυρετός, παρασιτική λοίμωξη, ανώμαλες εργαστηριακές εξετάσεις, διαταραχή βλεννογόνων, όγκος

Σπάνιες, μοιραίες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι οξεία φλεγμονή του παγκρέατος, εγκεφαλική αιμορραγία και ηπατική ανεπάρκεια.

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

### **5. Πώς να φυλάσσετε το Targretin**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείται αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30 °C. Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

### **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

#### **Τι περιέχει το Targretin**

Κάθε καψάκιο Targretin περιέχει 75 mg της δραστικής ουσίας βηξαροτένιο.

Το καψάκιο περιέχει επίσης τα εξής έκδοχα: πολυαιθυλενογλυκόλη, πολυσорβικό, ποβιδόνη, βουτυλοϋδροξυανισόλη.

Το κέλυφος του καψακίου αποτελείται από ζελατίνη, ειδικό μίγμα σορβιτόλης-γλυκερίνης (γλυκερίνη, σορβιτόλη, ανυδρίτες σορβιτόλης (1,4-σορβιτάνη), μαννιτόλη και νερό), διοξείδιο

του τιτανίου (E171) και εκτυπωτική μελάνη (SDA 35A αλκοόλη (αιθανόλη & αιθυλεστέρας οξικός), προπυλενογλυκόλη (E1520), σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172), πολυβινυλεστέρας οξικός φθαλικός, κεκαθαρμένο ύδωρ, ισοπροπυλική αλκοόλη, πολυαιθυλενογλυκόλη 400, αμμωνίου υδροξείδιο 28%)

### **Εμφάνιση του Targretin και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Το Targretin διατίθεται σε μορφή καψακίων, μαλακών, για χρήση από το στόμα, σε ένα λευκό πλαστικό φιαλίδιο, που περιέχει 100 καψάκια.

### **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

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

### **Παρασκευαστής**

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

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

### **Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.