

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Targretin 75 mg, pehmeät kapselit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen kapseli sisältää 75 mg of beksaroteenia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan: sorbitoli

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Pehmeä kapseli

Luonnonvalkoinen kapseli, jonka sisällä on nestesuspensio. Kapseliin on painettu teksti "Targretin".

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Targretin on tarkoitettu pitkälle edenneen ihon T-solulyymfooma-potilaiden iho-oireiden hoitoon aikuispotilaille, kun potilaat ovat saaneet ainakin yhden tuloksettoman systeemisen hoidon.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Vain ihon T-solulyymfooman hoitoon perehtyneet lääkärit saavat aloittaa potilaalla beksaroteenihoidon ja ylläpitää sitä.

#### Annostus

Suosittelun aloitusannos on 300 mg/m<sup>2</sup>/vrk. Aloitusannoksen koko lasketaan kehon pinta-alan mukaan seuraavasti:

**Taulukko 1 Suositeltu aloitusannos**

Aloitusannos (300 mg/m <sup>2</sup> /vrk)		Targretin 75 mg - kapseleiden määrä
Kehon pinta-ala (m <sup>2</sup> )	Vuorokauden kokonaisannos (mg/vrk)	
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

#### *Ohjeet annoksen muuttamiseen*

Vuorokausiannos 300 mg/m<sup>2</sup>/vrk voidaan alentaa 200 mg/m<sup>2</sup>/vrk -tasoon ja sitten 100 mg/m<sup>2</sup>/vrk -tasoon tai lääkkeen antaminen voidaan väliaikaisesti keskeyttää, jos potilaalla esiintyy haittavaikutuksia. Kun haittavaikutukset on saatu hallintaan, annosta voidaan nostaa

varovasti. Yksittäiset potilaat voivat hyötyä yli 300 mg/m<sup>2</sup>/vrk annoksista, mutta tämä edellyttää asianmukaista kliinistä valvontaa. Ihon T-solulymfooma-potilailla ei ole arvioitu yli 650 mg/m<sup>2</sup>/vrk -annosten vaikutuksia. Kliinisten kokeiden yhteydessä beksaroteenikapseleita annettiin korkeintaan 118 viikon ajan ihon T-solulymfooma-potilaille. Hoitoa on jatkettava niin kauan kuin potilas hyötyy hoidosta.

#### *Pediatriset potilaat*

Beksaroteenin turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

#### *Iäkkäät potilaat*

Kaikista ihon T-solulymfooma-potilaista kliinisissä tutkimuksissa 61 % oli 60-vuotiaita tai vanhempia. Potilaista 30 % oli 70-vuotiaita tai vanhempia. Lääkkeen turvallisuudessa ei havaittu yleisiä eroja vähintään 70-vuotiaiden ja tätä nuorempien potilaiden välillä. Kohonnutta herkkyyttä beksaroteenille joidenkin vanhempien yksilöiden kohdalla ei kuitenkaan voida jättää kokonaan huomiotta. Vanhuksilla on käytettävä vakioannostusta.

#### *Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat*

Munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla ei ole tehty muodollisia tutkimuksia. Kliiniset, farmakokineettiset tiedot antavat olettaa, että beksaroteeni ja sen metaboliitit erittyvät vain vähäisessä määrin virtsan kautta. Kaikissa arvioiduissa potilaissa beksaroteenin munuaispuhdistuma oli alle 1 ml/minuutti. Tietojen rajallisuuden vuoksi munuaisten vajaatoiminnasta kärsiviä potilaita on seurattava tarkasti beksaroteenihoidon yhteydessä.

#### Antotapa

Suun kautta.

Targretin-kapselit on otettava yhtenä annoksena suun kautta aterian yhteydessä kerran vuorokaudessa. Kapselia ei saa pureskella.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille

Raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaiksi eivätkä käytä tehokasta ehkäisyä

Aiempi haimatulehdus

Hoitamaton hyperkolesterolemia

Hoitamaton hypertriglyseridemia

A-vitamiinin liikasaanti (hypervitamiinosis A)

Hoitamaton kilpirauhassairaus

Maksan vajaatoiminta

Aktiivinen systeeminen infektio

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### *Yleistä*

Targretin-kapseleita on käytettävä varoen potilailla, joiden tiedetään olevan yliherkkiä retinoideille. Kliinisiä ristireaktioita ei ole havaittu. Beksaroteenia saavat potilaat eivät saa luovuttaa verta. Butyylihydroksianisoli on eräs Targretinin ainesosa, joka saattaa ärsyttää limakalvoja. Tästä syystä kapselit on nieltävä kokonaisina eikä pureskeltava.

#### *Lipidit*

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu, että beksaroteenin käyttö aiheuttaa hyperlipidemiaa. Triglyseridi- ja kolesterolitaso on määritettävä paastonäytteestä ennen hoidon aloittamista ja sen

jälkeen viikon välein, kunnes kehon lipidivaste beksaroteenille on vakiintunut. Tämä tapahtuu yleensä 2 - 4 viikon kuluessa. Tämän jälkeen lipiditasot on mitattava vähintään kuukauden välein. Paastonäytteen triglyseriditaso on oltava normaali tai normalisoitunut asianmukaisella hoidolla ennen beksaroteenhoidon aloittamista. Triglyseriditaso on pyrittävä pitämään alle 4,52 mmol/l tasolla kliinisten haitallisten seurauksien vaaran vähentämiseksi seurannaissairauksien riskiä. Jos triglyseriditasot nousevat paaston yhteydessä hoidon aikana, lipidi-lääkkeiden antamista suositellaan. Tarvittaessa annosta on pienennettävä (300 mg/m<sup>2</sup>/vrk beksaroteenista tasoon 200 mg/m<sup>2</sup>/vrk ja tarvittaessa tasoon 100 mg/m<sup>2</sup>/vrk) tai hoito on keskeytettävä. Kliinisistä tutkimuksista saadut tiedot osoittavat, että atorvastatiinin samanaikainen antaminen ei vaikuttanut beksaroteenipitoisuuksiin. Plasman beksaroteenipitoisuus nousi kuitenkin merkittävästi, kun potilaille annettiin samanaikaisesti gemfibrotsiilia. Tästä syystä ei suositella, että beksaroteenin kanssa annetaan samanaikaisesti gemfibrotsiilia (ks. kohta 4.5). Seerumin kolesterolitaso nousu on hoidettava nykyisten lääketieteellisten käytäntöjen mukaisesti.

#### *Haimatulehdus*

Kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu akuutteja haimatulehduksia, jotka liittyvät seerumin triglyseridipitoisuuksien nousemiseen. Jos ihon T-solulymfooma-potilaalla on haimatulehduksen riskitekijöitä (esimerkiksi aiempi haimatulehdus, hallitsematon hyperlipidemia, alkoholin liiallinen kulutus, hoitamaton diabetes mellitus, sappitiesairaus ja lääkitykset, joiden tiedetään lisäävän triglyseridipitoisuuksia tai joihin liittyy haimatoksisuutta), potilasta ei saa hoitaa beksaroteenilla, ellei mahdollinen hyöty ole suurempi kuin lääkkeen potilaalle aiheuttama riski.

#### *Maksa-arvojen epänormaaliudet*

On raportoitu tapauksia, joissa maksa-arvojen nousu on voitu osoittaa liittyvän beksaroteenin käyttöön. Meneillään olevista kliinisistä tutkimuksista saatujen tietojen perusteella voidaan sanoa, että maksa-arvojen nousu palautui yhden kuukauden sisällä 80 %:lla potilaista, kun annosta pienennettiin tai hoito keskeytettiin. Potilaiden maksa-arvojen perustasot on määritettävä. Maksa-arvoja on valvottava huolellisesti viikoittain ensimmäisen kuukauden ajan ja kuukausittain sen jälkeen. Jos ASAT-, ALAT- tai bilirubiiniarvot ylittävät yli kolminkertaisesti viitevälin ylärajan, beksaroteenhoidon keskeyttämistä tai lopettamista on harkittava.

#### *Kilpirauhasarvojen muutokset*

Kilpirauhasarvoissa on havaittu muutoksia potilailla, jotka saavat beksaroteenikapseleita. Useimmiten kyseessä on ollut kilpirauhashormonipitoisuuden palautuva aleneminen (tyroksiinin kokonaisarvo [T<sub>4</sub>-kokonaisarvo]) ja kilpirauhasen toimintaa stimuloivan hormonin (TSH) pitoisuuden aleneminen. Potilaiden kilpirauhasarvojen lähtötaso on määritettävä. Kilpirauhasarvot on tutkittava ainakin kuukausittain hoidon aikana ja tarpeen mukaan jos potilaalla ilmenee hypotyreoosiin viittaavia oireita. Beksaroteenia saavia potilaita, joilla on oireinen hypotyreoosi, on hoidettu kilpirauhashormonin korvaushoidolla, jolla oireet ovat lakanneet.

#### *Leukopenia*

Kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu beksaroteeniin liittyvää leukopeniaa. Suurin osa tapauksista voitiin hoitaa pienentämällä annosta tai keskeyttämällä hoito. Potilailta on tutkittava valkoisten verisolujen lähtötaso yhdessä erottelulaskennan kanssa hoidon alussa, sitten viikoittain ensimmäisen kuukauden ajan ja tämän jälkeen kuukauden välein.

#### *Anemia*

Kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu beksaroteeniin liittyvää anemiaa. Potilailta on tutkittava hemoglobiinin perustaso hoidon alussa, sitten viikoittain ensimmäisen kuukauden ajan ja tämän jälkeen kuukauden välein. Hemoglobiinitason alenemista on hoidettava nykyisten lääketieteellisten käytäntöjen mukaisesti.

### *Psyykkiset häiriöt*

Systeemisillä retinoideilla, kuten beksaroteenilla, hoidetuilla potilailla on raportoitu masennusta, masennuksen pahenemista, ahdistuneisuutta ja mielialan muutoksia. Aiemmin masennusta sairastaneiden potilaiden kohdalla on noudatettava erityistä varovaisuutta. Potilaita on tarkkailtava masennuksen merkkien varalta, ja heidät on ohjattava tarvittaessa asianmukaiseen hoitoon. Perheen tai ystävien tietoisuus voi olla avuksi mielenterveyden heikkenemisen havaitsemisessa.

### *Silmän linssin samentuminen*

Beksaroteenihoidon yhteydessä joillakin potilailla on havaittu ennen huomaamattomia silmän linssin samentumia tai linssin olemassa olevien samentumien muutoksia. Samentumilla ei ole ollut yhteyttä hoidon kestoon eikä annoksen suuruuteen. Kun otetaan huomioon harmaakaihlin suuri esiintyvyys ja luontainen kehitymisnopeus vanhoilla potilailla, joita oli paljon kliinisissä tutkimuksissa, silmän linssien samentumilla ja beksaroteenin antamisella ei voida sanoa olevan selkeää yhteyttä. Beksaroteenin pitkäaikaisen antamisen ja silmän linssien samentumien välistä yhteyttä ihmisellä ei ole voitu sulkea kuitenkaan kokonaan pois. Jos beksaroteenilla hoidettavalle potilaalle kehittyy näkövaikeuksia, hänet on lähetettävä asianmukaiseen silmätutkimukseen.

### *A-vitamiinivalmisteet*

Koska beksaroteeni ja A-vitamiini liittyvät toisiinsa, potilaita on neuvottava rajoittamaan A-vitamiinivalmisteiden käyttöä siten, ettei määrä ylitä  $\leq 15\,000$  IU/vrk. Näin vältetään mahdolliset kumulatiiviset toksisuusvaikutukset.

### *Diabetes mellitus -potilaat*

On oltava varovainen annettaessa beksaroteenia potilaille, jotka käyttävät insuliinia, insuliinineritystä tehostavia lääkeaineita (esimerkiksi sulfonyyliureoita) tai insuliinille herkistäviä lääkeaineita (esimerkiksi tiatsolidiinidioneja). Beksaroteenin tunnetun toimintamekanismin perusteella se voi mahdollisesti tehostaa näiden aineiden vaikutusta, mikä johtaa hypoglykemiaan. Kun beksaroteenia on käytetty yksinään, hypoglykemiatapauksia ei ole raportoitu.

### *Valoherkkyys*

Joidenkin retinoidien käytön on voitu osoittaa liittyvän lisääntyneeseen valoherkyyteen. Potilaita on neuvottava välttämään auringonvaloa ja solariumin käyttöä beksaroteenihoidon aikana, koska *in vitro* -tiedot osoittavat, että beksaroteeni voi herkistää valolle.

### *Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet*

Beksaroteeni voi mahdollisesti indusoida metabolisia entsyymejä ja näin teoriassa heikentää hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehoa. Jos beksaroteenilla hoidetaan naista, joka voi tulla raskaaksi, on käytettävä myös luotettavaa, ei-hormonaalista ehkäisykeinoa, koska beksaroteeni kuuluu lääkeaineluokkaan, jolla sikiön epämuodostumien vaara on suuri.

### Pediatriiset potilaat

Targretinia ei suositella käytettäväksi (alle 18-vuotiaille) lapsille.

Targretin sisältää pieniä määriä sorbitolia, jonka vuoksi potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, ei tule käyttää tätä lääkettä.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

### *Muiden aineiden vaikutus beksaroteeniin*

Beksaroteenin ja muiden lääkevalmisteiden välisiä yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu muodollisesti. Beksaroteenin P450 3A4 -sytokromin (CYP3A4) kautta tapahtuvan oksidatiivisen metabolian perusteella voidaan sanoa, että muiden CYP4A4-substraattien, kuten ketokonatsolin,

itrakonatsolin, proteaasin estäjien, klaritromysiinin ja erytromysiinin samanaikainen antaminen voi teoriassa nostaa veriplasman beksaroteenipitoisuuksia. Lisäksi CYP3A4-indusojien, kuten rifampisiin, fenytoiinin, deksametasonin tai fenobarbitaalin samanaikainen antaminen voi teoriassa vähentää veriplasman beksaroteenipitoisuuksia.

Varovaisuutta on noudatettava, kun hoitoa annetaan samanaikaisesti CYP3A4-substraattien kanssa, joilla on kapea terapeuttinen marginaali, esim. immunosuppressiiviset aineet (siklosporiini, takrolimuusi, sirolimuusi), sekä CYP3A4:n metaboloimien sytotoksisten aineiden kanssa, esim. siklofosfamidi, etoposidi, finasteridi, ifosfamidi, tamoksifeeni, vinka-alkaloidit.

Ihon T-solulyymfooma-potilailla tehty plasman beksaroteenipitoisuuksien populaatioanalyysi osoitti, että gemfibrotsiilin samanaikainen antaminen nosti beksaroteenipitoisuuksia merkittävästi. Tämän yhteisvaikutuksen mekanismia ei tunneta. Samanlaisissa olosuhteissa atorvastatiinin tai levotyrokseenin samanaikainen antaminen ei vaikuttanut beksaroteenipitoisuuksiin. Gemfibrotsiilin samanaikaista antamista beksaroteenin kanssa ei suositella.

#### *Beksaroteenin vaikutus muihin aineisiin*

On merkkejä siitä, että beksaroteeni voi indusoida CYP3A4:ä. Tästä syystä beksaroteenin antaminen voi johtaa sen oman metabolismin autoinduktioon. Etenkin, jos annos on yli 300 mg/m<sup>2</sup>/vrk, metabolismi voi kiihtyä ja muiden P450 3A4-sytokromin, kuten tamoksifeenin, metaboloimien aineiden veripitoisuudet voivat pienentyä. Beksaroteeni voi esimerkiksi heikentää suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden tehoa (katso kohdat 4.4 ja 4.6).

Beksaroteeni saattaa mahdollisesti voimistaa insuliinin, insuliinineritystä tehostavien lääkeaineiden (esim. sulfonyyliureoiden) tai insuliinille herkistävien lääkeaineiden (esim. tiatsolidiinidionien) vaikutusta, jolloin seurauksena on hypoglykemia (ks. kohta 4.4).

#### *Laboratoriotestien yhteisvaikutukset*

Munasarjasyöpöpotilaiden CA125-analyysiarvot voivat nousta beksaroteenihoidon seurauksena.

#### *Ruoka-aineyhteisvaikutukset*

Kaikkien kliinisten kokeiden yhteydessä potilaita neuvottiin ottamaan Targretin-kapselit heti aterian jälkeen tai aterian yhteydessä. Yhdessä kliinisessä tutkimuksessa plasman beksaroteenin AUC- ja C<sub>max</sub>-arvot olivat huomattavasti suuremmat rasvaisen aterian kuin glukoosiliuoksen antamisen jälkeen. Koska kliinisten tutkimusten turvallisuus- ja tehokkuustiedot perustuvat ruoan yhteydessä antamiseen, on suositeltavaa, että Targretin-kapselit annetaan ruoan kanssa.

Beksaroteenin P450 3A4 -sytokromin kautta tapahtuvan oksidatiivisen metaboloitumisen perusteella voidaan sanoa, greippimehu voi teoriassa nostaa veriplasman beksaroteenipitoisuuksia.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja beksaroteenin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta. Beksaroteenin ihmis- ja eläinlääkintöjen vertailujen perusteella ei ole määritetty ihmiselle sovellettavaa turvallisuusrajaa teratogeenisten vaikutusten suhteen (ks. kohta 5.3). Beksaroteeni on vasta-aiheista raskauden aikana (ks. kohta 4.3).

Jos tätä lääkevalmistetta käytetään vahingossa raskauden aikana tai jos potilas tulee raskaaksi tämän lääkevalmisteen käyttämisen aikana, hänelle on ilmoitettava sikiölle mahdollisesti aiheutuvista vaaroista.

### Ehkäisy miehillä ja naisilla

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä asianmukaista ehkäisyä beksaroteenin käytön ajan. Naiselta on saatava negatiivinen, sensitiivinen raskaustestin tulos (esimerkiksi seerumin koriongonadotropiini, beeta-HCG) viikon sisällä ennen beksaroteenihoidon aloittamista.

Naispotilaan on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää negatiivisen raskaustestituloksen ja hoidon aloittamisen välisen ajan, hoidon ajan ja ainakin kuukauden ajan hoidon lopettamisen jälkeen. Kun ehkäisyä vaaditaan, on suositeltavaa käyttää kahta tehokasta ehkäisymenetelmää samanaikaisesti. Beksaroteeni voi mahdollisesti indusoida metabolisia entsyymejä ja näin teoriassa heikentää hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehoa (ks. kohta 4.5). Jos beksaroteenihoitoa suunnitteilla naiselle, joka voi tulla raskaaksi, on täten käytettävä myös luotettavaa, ei-hormonaalista ehkäisyä. Beksaroteenia käyttävien miesten on käytettävä kondomia ollessaan sukupuoliyhteydessä raskaana olevan naisen, mahdollisesti raskaana olevan naisen tai sellaisen naisen kanssa, joka voi tulla raskaaksi. Kondomia on käytettävä vielä ainakin kuukauden ajan viimeisen annoksen ottamisen jälkeen.

### Imetys

Ei tiedetä, erittykö beksaroteeni ihmisen rintamaitoon. Imettävät äidit eivät saa käyttää beksaroteenia.

### Hedelmällisyys

Ei ole olemassa ihmisissä havaittuja beksaroteenin vaikutuksia hedelmällisyyteen. Uroskoirilla on todettu joitakin vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Vaikutuksia hedelmällisyyteen ei voida poissulkea.

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Targretinia käyttävillä potilailla on kuitenkin raportoitu huimausta ja näkövaikeuksia. Hoidon aikana huimauksesta tai näkövaikeuksista kärsivät potilaat eivät saa ajaa eivätkä käyttää koneita.

## **4.8 Haittavaikutukset**

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Beksaroteenin turvallisuutta on tutkittu kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui 193 ihon T-solulyymfooma sairastavaa potilasta, jotka saivat beksaroteenia enintään 118 viikon ajan, sekä 420 muuta syöpäpotilasta muiden tutkimusten yhteydessä.

Kun suositeltu aloitusannos oli 300 mg/m<sup>2</sup>/vrk hoidettaessa 109 ihon T-solulyymfooma-potilasta, useimmin raportoidut haittavaikutukset olivat hyperlipemia ((lähinnä kohonnut triglyseridien pitoisuus) 74 %), hypotyreoosi (29 %), hyperkolesterolemia (28 %), päänsärky (27 %), leukopenia (20 %), kutina (20 %), astenia (19 %), ihottuma (16 %), hilseilevä ihottuma (15 %) ja kipu (12 %).

### Haittavaikutusten taulukkomuotoinen yhteenveto

Seuraavat lääkevalmisteeseen liittyvät haittavaikutukset raportoitiin kliinisten tutkimusten yhteydessä ihon T-solulyymfooma-potilailla (N=109), joita hoidettiin suositellulla aloitusannoksella 300 mg/m<sup>2</sup>/vrk. Haittavaikutusten esiintyvyydet luokitellaan seuraavasti: hyvin yleinen (>1/10), yleinen (>1/100, <1/10), melko harvinainen (>1/1 000, <1/100), harvinainen (>1/10 000, <1/1 000) ja hyvin harvinainen (<1/10 000).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

**Taulukko 2 Potilaille raportoidut haittavaikutukset kliinisissä tutkimuksissa**

<b>Elinjärjestelmä-luokka</b> (MedDRA-termit*)	<b>Hyvin yleinen</b>	<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>
<b>Veri ja imukudos</b>	Leukopenia	Lymfooman tapainen reaktio Lymfadenopatia Hypokrominen anemia <sup>1,2,3</sup>	Veren dyskrasia Purpura Hyytymishäiriö Pidentynyt hyytymisaika <sup>2,3</sup> Anemia <sup>1</sup> Trombositopenia <sup>3</sup> Trombositemia Eosinofilia <sup>1</sup> Leukosytoosi <sup>2</sup> Lymfosytoosi
<b>Umpieritys</b>	Hypotyreoosi	Kilpirauhasen häiriö	Hypertyreoosi
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	Hyperlipemia Hyperkolesterolemia	Painon nousu Kohonnut ASAT Kohonnut ALAT Kohonnut laktatidehydrogenaasi Kohonnut kreatiniini Hypoproteinemia	Kihti Bilirubinemia <sup>1,3</sup> Kohonnut veren ureatyppi <sup>1</sup> Alentunut HDL
<b>Hermosto</b>		Huimaus Hypestesia Unettomuus	Ataksia Neuropatia Huimaus Hyperestesia Masennus <sup>1,2,3</sup> Agitaatio
<b>Silmät</b>		Silmien kuivuminen Silmän häiriöt	Harmaakaihi <sup>1,2,3</sup> Amblyopia <sup>3</sup> Näkökentän häiriöt Sarveiskalvon leesiot Epänormaali näkö <sup>1,2,3</sup> Blefariitti Sidekalvotulehdus <sup>3</sup>
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>		Kuurous	Korvan häiriöt
<b>Sydän</b>			Takykardia
<b>Verisuonisto</b>		Perifeerinen turvotus	Verenvuoto Hypertensio Turvotus <sup>3</sup> Vasodilataatio <sup>1,2,3</sup> Suonikohjut
<b>Ruoansulatuselimistö</b>		Oksentelu Ripuli <sup>1,3</sup> Pahoinvointi <sup>3</sup> Ruokahaluttomuus <sup>1</sup> Epänormaalit maksa-arvot Huulitulehdus <sup>2</sup> Suun kuivuminen <sup>2,3</sup> Ummetus Kaasunmuodostus	Haimatulehdus <sup>1,3</sup> Maksan vajaatoiminta Ruoansulatuselimistön häiriöt <sup>1</sup>
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>	Hilseilevä ihottuma Kutina Ihottuma	Ihon haavauma Kaljuuntuminen <sup>1</sup> Ihon hypertrofia Ihokyyhmyt Akne Hikoilu	Seroosi vuoto <sup>1</sup> Herpes simplex Märkärakkulainen ihottuma Ihon värinmuutokset <sup>3</sup> Hiusten häiriöt <sup>1</sup>



Elinjärjestelmä-luokka (MedDRA-termit*)	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
		Kuiva iho <sup>2,3</sup> Ihon häiriöt	Kynsien häiriöt <sup>1,3</sup>
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>		Luukipu Nivelkipu Lihaskipu	Lihashyökkäys <sup>1</sup>
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>			Albuminuria <sup>1,3</sup> Epänormaali munuaisten toiminta
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	Kivut Päänsärky Astenia	Allergiset reaktiot Infektiot Vilunväristykset <sup>1</sup> Vatsakivut Muuttunut hormonitaso <sup>1</sup>	Kasvain Kuume <sup>1,2,3</sup> Selluliitti Loisinfektio Limakalvojen häiriöt <sup>3</sup> Selkäkivut <sup>1,2,3</sup> Epänormaalit laboratorioarvot

- 1: häirtävien vaikutusten havaittiin lisääntyvän, kun käytetty beksaroteenin annos oli >300 mg/m<sup>2</sup>/vrk
- 2: häirtävien vaikutusten havaittiin lisääntyvän, kun käytetty beksaroteenin annos oli 300 mg/m<sup>2</sup>/vrk muilla kuin ihon T-solulyymfoomia sairastavilla potilailla
- 3: häirtävien vaikutusten havaittiin lisääntyvän, kun käytetty beksaroteenin annos oli >300 mg/m<sup>2</sup>/vrk (verrattuna käyttöön ihon T-solulyymfoomia sairastavilla potilailla annoksella 300 mg/m<sup>2</sup>/vrk) muilla kuin ihon T-solulyymfoomia sairastavilla potilailla

**Muita häirtävien vaikutuksia, joita havaittiin, kun käytettiin muita kuin suositeltuja annoksia muussa kuin ilmoitetussa käyttöaiheessa (ts. aloitusannos >300 mg/m<sup>2</sup>/vrk ihon T-solulyymfoopotilailla tai muut kuin ihon T-solulyymfoomasyövän käyttöaiheet):**

#### Hiljattain havaitut häirtävien vaikutukset

Ekkymoosi, petekia, epänormaalit valkosolut, tromboplastiini, alentunut punasolujen määrä tai epänormaalit punasolut, nestevajaus, kohonnut gonadotrooppisen luteinisoivan hormonin määrä, painonlasku, kohonnut alkalisen fosfaatin taso, kohonnut kreatiniinifosfokinaasi, kohonnut lipaasitaso, hyperkalsemia, migreeni, perifeerinen neuuriitti, tuntoharha, hypertonia, sekavuustila, ahdistuneisuus, emotionaalinen labiilius, uneliaisuus, alentunut libido, hermostuneisuus, hämäräsokeus, silmävärve, kyynelnesteen erityshäiriöt, tinnitus, makuuainin muutokset, rintakipu, rytmihäiriöt, ääreisverenkierron häiriöt, yleinen turvotus, veriyskä, hengenahdistus, lisääntynyt yskiminen, sinuiitti, faryngiitti, nielemishäiriöt, suun haavaumat, suun hiivasieni-infektio, suutulehdus, dyspepsia, jano, epänormaalit ulosteet, röyhtäily, rakkula-ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, jalkojen lihaskouristukset, hematuria, flunssan kaltaisia oireita, lantiokivut ja kehon hajut.

Yksittäisillä potilailla raportoitiin myös seuraavia häirtävien vaikutuksia: luuydindepressio, alentunut protrombiini, kohonnut gonadotrooppisen luteinisoivan hormonin määrä, kohonnut amylaasi, hyponatremia, hypokalemia, hyperurikemia, hypokolesterolemia, hypolipemia, hypomagnesemia, epänormaali kävely, horros, suun ympäröivän tuntohäiriöt, epänormaali ajatuksenjuoksu, silmien kipu, hypovolemia, subduraalinen hematooma, sydämen vajaatoiminta, palpitaatio, nenäverenvuoto, vaskulaariset anomaliat, verisuonistohäiriöt, kalpeus, keuhkokuume, hengityselimistön häiriöt, keuhko-oireet, keuhkopussin oireet, kolekystiitti, maksavauriot, ikterus, kolestaattinen ikterus, meleena, oksentelu, laryngismi, tenesmi, riniitti, lisääntynyt ruokahalu, ientulehdus, herpes zoster, psoriaasi, furunkuloosi, kosketusihottuma, liiallinen talineritys, lichenoidi dermatiitti, nivel-tulehdus, nivelten oireet, virtsaumpi, heikentynyt virtsaaminen, polyuria, nykturia, impotenssi, epänormaali virtsa, rintojen suureneminen, karsinoma, valoherkkyysreaktio, kasvojen turvotus, pahoinvointi, virusinfektiot ja suurentunut vatsa.

Useimpien haittavaikutuksien esiintyvyys lisääntyi, kun annos oli suurempi kuin 300 mg/m<sup>2</sup>/vrk. Yleensä haittavaikutukset katosivat ilman jälkitiloja, kun annosta pienennettiin tai lääkkeen antaminen lopetettiin. On kuitenkin muistettava, että beksaroteenilla hoidettiin yhteensä 810 potilasta (mukaan lukien ne, joilla ei ollut pahanlaatuista kasvainta), ja kolmella potilaalla esiintyi vakavia haittavaikutuksia, jotka johtivat kuolemaan (akuutti haimatulehdus, subduraalinen hematooma ja maksan vajaatoiminta). Näistä vain maksan vajaatoiminta esiintyi ihon T-solulyymfooma sairastavalla potilaalla. Myöhemmin todettiin, ettei tämä tapaus liittynyt beksaroteeniin.

Hypotyreoosi ilmaantuu yleensä 4-8 viikkoa hoidon aloittamisesta. Hypotyreoosi voi olla oireeton ja vastaa tyroksiinihoitoon ja korjaantuu, kun lääkkeen käyttö lopetetaan.

Beksaroteenin haittavaikutusprofiili on erilainen kuin muilla suun kautta otettavilla, ei-retinoidi X-reseptori (RXR)-selektiivisillä retinoidilääkkeillä. Lähinnä beksaroteenin RXR-sitoutumisesta johtuen se ei aiheuta yhtä todennäköisesti mukokutaanisia haittavaikutuksia tai kynsien ja hiusten häiriöitä, nivelkipuja ja lihaskipuja kuin muut retinoidilääkkeet. Näitä haittavaikutuksia on raportoitu usein retinoidihapporeseptoriin (RAR) sitoutuvilla lääkeaineilla.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

Targretinilla ei ole raportoitu kliinisiä yliannostustapauksia. Yliannostustapauksessa on annettava oireenmukaista hoitoa.

Kliinisissä tutkimuksissa on annettu jopa 1 000 mg/m<sup>2</sup>/vrk beksaroteeniannoksia ilman akuutteja toksisia vaikutuksia. Rotat sietivät yksittäisiä 1 500 mg/kg (9 000 mg/m<sup>2</sup>) annoksia ja koirat 720 mg/kg (14 400 mg/m<sup>2</sup>) annoksia ilman merkittävää toksisuutta.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: muut antineoplastiset aineet, ATC-koodi: L01XF03

#### Vaikutusmekanismi

Beksaroteeni on synteettinen yhdiste, jonka biologinen toiminta perustuu selektiiviseen kolmeen reseptoriin sitoutumiseen ja aktivaatioon RXR  $\alpha$ ,  $\beta$  ja  $\gamma$ . Kun nämä reseptorit on aktivoitu, ne vaikuttavat transkriptioon, joka säätelee esimerkiksi solujen eriytymistä ja jakautumista, apoptoosia ja herkistymistä insuliinille. RXR  $\alpha$ ,  $\beta$  ja  $\gamma$  -reseptorien kyky muodostaa heterodimeerejä erilaisten solujen toiminnan kannalta tärkeiden reseptorikumppanien kanssa osoittaa, että beksaroteenin biologiset toiminnot ovat moninaisemmat kuin RAR-reseptoreja aktivoivien yhdisteiden biologiset ominaisuudet. Beksaroteeni estää *in vitro* hematopoieettista ja levyepiteelistä lähtöisin olevien kasvainsolulinjojen kasvua. Beksaroteeni aiheuttaa kasvainten pienenemistä joissakin eläinmalleissa ja estää tuumorin induktion toisissa eläinmalleissa *in vivo*. Beksaroteenin tarkkaa toimintamekanismia ihon T-solulyymfooman (CTCL) hoidossa ei tunneta.

## Kliiniset tulokset

Beksaroteenikapseleita arvioitiin kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui 193 ihon T-solulyymfoomaa sairastavaa potilasta, joista 93:lla oli pitkälle edennyt sairaus, johon aiempi systeeminen hoito ei ollut auttanut. Yhteensä 61 potilasta hoidettiin aloitusannoksella 300 mg/m<sup>2</sup>/vrk. Näiden potilaiden joukossa yleinen vastetaso oli lääkärin kokonaisarvion mukaan 51 % (31/61) kliinisesti täydellisen vastetason ollessa 3 %. Vasteet määritettiin myös viiden eri kliinisen tekijän (pinta-ala, tulehduksellinen punoitus, läiskien kohoaminen, hilseily ja hypo/hyperpigmentaatio) yhteisarvona, joissa otettiin huomioon myös kaikki ihon ulkopuoliset ilmentymät. Tämän yhdistelmäarvion mukaan yleinen vastetaso oli 31 % (19/61) kliinisesti täydellisen vastetason ollessa 7 % (4/61).

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Imeytyminen

*Imeytymisen ja annoksen suhde:* Valmisteen farmakokineettiset ominaisuudet olivat lineaariset 650 mg/m<sup>2</sup> annokseen saakka. Lopullisen eliminoitumisen puoliintumisajat olivat yleensä 1 - 3 tuntia. Kun potilaille annettiin valmistetta toistetuksi yhtenäisannoksena vuorokaudessa kokonaisannoksen ollessa  $\geq 230$  mg/m<sup>2</sup>, joillakin potilailla C<sub>max</sub> ja AUC olivat pienemmät kuin vastaavat kerta-annoksen arvot. Osoitusta pitkäaikaisesta kumulaatiosta ei havaittu. Käytettäessä suositeltua aloitusannosta (300 mg/m<sup>2</sup>/vrk), beksaroteenin farmakokineettiset parametrit olivat samanlaiset yhden annoksen ja usean jaetun vuorokausiannoksen kohdalla.

### Jakautuminen

*Proteiinin sitoutuminen/leviäminen:* Beksaroteeni sitoutuu voimakkaasti (>99 %) plasman proteiineihin. Beksaroteenin kulkeutumista elimiin tai kudoksiin ei ole arvioitu.

### Biotransformaatio

*Metabolia:* Beksaroteenin metaboliitteihin plasmassa kuuluvat 6- ja 7-hydroksibeksaroteeni ja 6- ja 7-okso-beksaroteeni. *In vitro* -tutkimukset antavat olettaa, että glukuronisaatio toimii metabolisena reittinä ja että sytokromi P450 3A4 on pääasiallinen sytokromi-P450-isoentsyymi, joka vastaa oksidatiivisten metaboliittien muodostumisesta. Metaboliitit vaikuttavat vain vähän beksaroteenin aiheuttamaan retinoidireseptorien aktivoitumisen farmakologiseen profiiliin. Tämä väite voidaan perustella metaboliittien *in vitro* -sitoutumisen perusteella ja retinoidireseptorin aktivoitumisprofiiliin sekä yksittäisten metaboliittien suhteellisten plasmapitoisuuksien perusteella.

### Eliminaatio

*Erittyminen:* Beksaroteeni tai sen metaboliitit eivät erity virtsaan merkittävässä määrin. Beksaroteenin arvioitu munuaispuhdistuma on alle 1 ml/min. Munuaiseryitys ei ole beksaroteenin merkittävä eliminoitumistie.

### *Farmakokinetiikka erityisväestöllä*

*Ikä:* 232:lla vähintään 65-vuotiaalla ja 343:lla alle 65-vuotiaalla potilaalla saatujen tietojen väestöfarmakokineettisen analyysin mukaan iällä ei ole mitään tilastollisesti merkitsevää vaikutusta beksaroteenin farmakokinetiikkaan.

*Paino ja sukupuoli:* 26-145 kg painavien 614:n potilaan tietojen väestöfarmakokineettisen analyysin mukaan beksaroteenin ilmeinen puhdistuminen lisääntyy kehon painokilon lisääntyessä. Sukupuolella ei ole mitään tilastollisesti merkitsevää vaikutusta beksaroteenin farmakokinetiikkaan.

*Rotu:* 540:llä kaukaasialaisella ja 44:llä mustalla potilaalla saatujen tietojen väestöfarmakokineettisen analyysin mukaan beksaroteenin farmakokinetiikka on samanlainen mustilla ja kaukaasialaisilla. Tietoja ei ole riittävästi saatavilla beksaroteenin farmakokinetiikan mahdollisten eroavuuksien arvioimiseksi muissa roduissa.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Beksaroteeni ei ole genotoksista. Valmisteella ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia. Hedelmällisyystutkimuksia ei ole tehty. Ei-sukukypsillä koirilla tehdyssä tutkimuksessa havaittiin kuitenkin palautuvaa aspermatogeneesiä (28 päivän tutkimus) ja kivesten degeneroitumista (91 päivän tutkimus). Kun beksaroteenia annettiin kuuden kuukauden ajan sukukypsille koirille, kivesvaikutuksia ei esiintynyt. Hedelmällisyysvaikutusten mahdollisuutta ei voida sulkea pois. Beksaroteeni oli (useimpien muiden retinoidien tapaan) teratogeeninen ja sikiötoksinen eläinkokeissa systeemisillä altistuksilla, jotka voidaan kliinisesti saavuttaa ihmisillä. Linssin posteriorisella alueella esiintyi palautumatonta harmaakaihia rotilla ja koirilla tehdyissä eläinkokeissa annettaessa beksaroteenia systeemisillä altistuksilla, jotka voidaan kliinisesti saavuttaa ihmisillä. Tämän löydöksen etiologiaa ei tunneta. Beksaroteenin pitkäaikaisen antamisen ja harmaakaihin välistä yhteyttä ihmisellä ei ole voitu sulkea kokonaan pois.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Kapselin sisältö:

makrogoli  
polysorbaatti  
povidoni  
butyylihydroksianisoli

#### Kapselin kuori:

gelatiini  
sorbitoli, erityinen glyseriinisekoite (glyseriini, sorbitoli, sorbitolin anhydridit (1,4-sorbitaani), mannitoli ja vesi)  
titaanidioksidi (E171)  
painomuste (SDA-35A-alkoholi (etanoli ja etyyliasetaatti), propyleeniglykoli (E1520), musta rautaoksidi (E172), polyvinyliasetaattifalaatti, puhdistettu vesi, isopropyylialkoholi, makrogoli 400, ammoniumhydroksidi 28 %).

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30 °C.

Pidä pullo tiiviisti suljettuna.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Tiiviistä polyeteenistä valmistetut pullot, joissa on lapsiturvalliset korkit. Yksi pullo sisältää 100 kapselia.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Eisai GmbH  
Edmund-Rumpler-Straße 3  
60549 Frankfurt am Main  
Saksa  
e-mail: medinfo\_de@eisai.net

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

EU/1/01/178/001

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 29. maaliskuuta 2001

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 24. huhtikuuta 2006

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu>

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle määräaikaiset turvallisuuskatsaukset niiden vaatimusten mukaisesti, jotka on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7) ja joka julkaistaan Euroopan lääkealan verkkoportaalissa.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Ei sovelleta.

**LIITE III**  
**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**



## **A. MYYNTIPÄÄLLESTEMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSEN TEKSTI JA PULLON ETIKETIN TEKSTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Targretin 75 mg, pehmeät kapselit  
Beksaroteeni

**2. VAIKUTTAVA AINE**

Jokainen kapseli sisältää 75 mg beksaroteenia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää sorbitolia. Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

100 pehmeää kapselia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Suun kautta  
Niellään kokonaisina  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 30 °C.  
Pidä pullo tiiviisti suljettuna.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO**

EU/1/01/178/001

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Targretin 75 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## **Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle**

### **TARGRETIN 75 mg pehmeät kapselit Beksaroteeni**

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

#### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Targretin on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Targretinia
3. Miten Targretinia käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Targretinin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Targretin on ja mihin sitä käytetään**

Targretinin aktiivinen ainesosa on beksaroteeni, joka kuuluu retinoideiksi kutsuttuun lääkeaineryhmään. Retinoidit ovat sukua A-vitamiinille.

Targretin-kapseleita käyttävät ihon T-solulymfooman (CTCL) pitkälle edennyttä vaihetta sairastavat potilaat, joilla muut hoidot eivät tehoa. Ihon T-solulymfooma on sairaus, jossa kehon imusuoniston tietyt solut (T-lymfosyytit) muuttuvat syöpäsoluiksi ja vaurioittavat ihoa.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Targretinia**

##### **Älä ota Targretinia**

- jos olet allerginen beksaroteenille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- Targretinia ei saa käyttää jos olet raskaana tai imetät, tai sinulla on mahdollisuus tulla raskaaksi etkä käytä tehokasta ehkäisyä.
- Targretinia ei saa käyttää, jos sinulla on ollut aiemmin haimatulehdus, jos kehon lipiditaso (veren rasvat) on kohonnut (veren kolesteroli- tai triglyseridipitoisuus on suuri), sinulla on A-vitamiinin liikasaantia, maksasi ei toimi tehokkaasti, tai sinulla on yleisinfektio.

##### **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät Targretinia

- jos tiedät olevasi yliherkkä retinoideille (sukua A-vitamiinille), kärsit maksasairaudesta, veren lipiditasot ovat korkeat, tai otat lääkkeitä, jotka voivat aiheuttaa lipiditason nousua, sinulla on hoitamaton diabetes mellitus (sokeritauti), sappirakon tai sappitiehyeiden sairaus, tai käytät runsaasti alkoholia
- jos sinulla on koskaan ollut mielenterveyden ongelmia, kuten masennusta, aggressiivisia taipumuksia tai mielialan muutoksia. Tämä on sen vuoksi, että Targretin voi vaikuttaa mielialaasi.

Veren rasvojen paastoarvot on ehkä määritettävä ennen hoidon aloittamista ja sen jälkeen viikon välein. Hoidon jatkuessa rasva-arvot on määritettävä kuukausittain.

Ennen hoidon aloittamista sinulle tehdään verikokeita, joilla määritetään maksan ja kilpirauhasen toiminta, sekä tutkitaan punaisten ja valkoisten verisolujen määrä. Kaikkia näitä valvotaan hoidon aikana.

Jos lääke aiheuttaa näkövaikeuksia, silmät voidaan joutua tutkimaan ajoittain lääkityksen aikana.

Vältä mahdollisimman paljon auringonvaloa ja solariumia.

Älä ota yli 15 000 kansainvälistä yksikköä A-vitamiinia vuorokaudessa hoidon aikana.

**Mielenterveyden ongelmat**

Et välttämättä huomaa kaikkia muutoksia mielialassasi ja käyttäytymisessäsi, joten on erittäin tärkeää, että kerrot ystäville ja perheellesi, että tämä lääke voi vaikuttaa mielialaasi ja käyttäytymiseesi. He saattavat huomata nämä muutokset ja auttaa sinua tunnistamaan mahdolliset ongelmat, joista sinun on keskusteltava lääkärisi kanssa.

### **Lapset ja nuoret**

Lasten tai nuorten ei tule käyttää Targretin-kapseleita.

### **Muut lääkevalmisteet ja Targretin**

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä kuten

- ketokonatsoli ja itrakonatsoli (käytetään sieni-infektioiden hoitoon),
- erytromysiini, klaritromysiini ja rifampisiini (käytetään bakteeri-infektioiden hoitoon),
- fenytoiini ja fenobarbitaali (käytetään kouristuskohtauksien hoitoon),
- gemfibrotsiili (käytetään veren rasvamäärän, kuten kolesterolin ja triglyseridien, alentamiseen),
- A-vitamiinivalmisteet, proteaasiestäjät (käytetään virusinfektioiden hoitoon),
- tamoksifeeni (käytetään joidenkin syöpätyyppien estämiseen),
- deksametasoni (käytetään tulehdustilojen hoitoon),
- insuliini, insuliinineritystä tehostavat lääkeaineet tai insuliinille herkistävät lääkeaineet (käytetään diabetes mellituksen hoitoon).

On tärkeää ilmoittaa lääkärille muista käytetyistä lääkkeistä, koska useiden lääkkeiden samanaikainen käyttö voi heikentää tai voimistaa lääkkeiden vaikutuksia.

### **Targretin ruuan ja juoman kanssa**

Targretin on otettava ruuan kanssa (ks. kohta 3). Jos syöt säännöllisesti greippejä tai juot greippimehua, kerro tästä lääkärille, koska nämä aineet voivat muuttaa kehon vastetta Targretin-hoidolle.

### **Raskaus ja imetys**

Targretin voi vahingoittaa kehittyvää sikiötä. ÄLÄ käytä Targretinia raskauden tai imetyksen aikana. Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Jos sinun on mahdollista tulla raskaaksi, sinulta on otettava raskaudesta viikon sisällä ennen hoidon alkamista. Näin varmistetaan, ettet ole raskaana. Sinun on käytettävä luotettavaa ehkäisyä jatkuvasti alkaen kuukautta ennen Targretin hoidon aloittamista ja yhden kuukauden ajan vielä Targretin-hoidon loppumisen jälkeenkin. On suositeltavaa käyttää samanaikaisesti

kahta luotettavaa ehkäisymenetelmää. Jos käytät hormonaalista ehkäisyä (kuten e-pillereitä), keskustele asiasta hoitavan lääkärin kanssa.

Beksaroteenia käyttävien miesten on käytettävä kondomia ollessaan sukupuoliyhteydessä raskaana olevan naisen tai sellaisen naisen kanssa, joka voi tulla raskaaksi. Kondomia on käytettävä vielä ainakin kuukauden ajan viimeisen annoksen ottamisen jälkeen.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Targretinin vaikutusta ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita ei tunneta. Älä aja tai käytä koneita, jos kärsit hoidon aikana huimauksesta tai näköongelmista.

### **Targretin sisältää sorbitolia ja butyylihydroksianisolia**

Targretin sisältää pieniä määriä sorbitolia (eräs sokerityyppi). Jos et siedä joitakin sokereita, keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat tätä lääkevalmistetta.

Butyylihydroksianisoli on eräs Targretinin ainesosa, joka saattaa ärsyttää limakalvoja. Tästä syystä kapselit on nieltävä kokonaisina eikä pureskeltava.

## **3. Miten Targretinia käytetään**

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Lääkäri määrää sinulle sopivan annoksen.

Suositteltu annos on yleensä 4 – 10 kapselia, jotka otetaan kerran vuorokaudessa. Ota lääkärin määräämä määrä kapseleita aina samaan aikaan vuorokaudesta aterian yhteydessä. Voit ottaa kapselit juuri ennen ruokailua, ruokailun aikana tai heti ruokailun jälkeen. Kapselit on nieltävä kokonaisina, eikä niitä saa purra.

### **Kuinka kauan Targretinia otetaan**

Vaikka joidenkin potilaiden tila paranee jo muutaman ensimmäisen hoitoviikon aikana, useimmat potilaat tarvitsevat vähintään usean kuukauden hoitojakson ennen kuin heidän tilansa alkaa parantua.

### **Jos otat enemmän Targretinia kuin sinun pitäisi**

Ota yhteys lääkäriin, jos olet ottanut Targretinia enemmän kuin sinulle määrätty annos on.

### **Jos unohdat ottaa Targretinia**

Jos unohdat ottaa yhden annoksen, ota vuorokausiannos seuraavan aterian yhteydessä samana päivänä. Ota tavallinen annos tavalliseen tapaan seuraavana päivänä. Älä ota kaksinkertaista annosta yhden vuorokauden aikana korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

### **Jos lopetat Targretinin oton**

Lääkäri päättää kuinka kauan sinun pitää ottaa Targretinia ja milloin hoito voidaan lopettaa. Älä lopeta lääkitystä ennen kuin lääkäri neuvoo tekemään niin.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Ilmoita lääkäriillesi välittömästi, jos tunnet, että tilasi huononee, kun otat Targretinia. Joskus annosta on muutettava tai hoito on keskeytettävä. Lääkäri kertoo, kuinka on toimittava.

Ihon T-solulymfooma-potilailla, joita hoidettiin kapselien suositellulla alkuannoksella, havaittiin seuraavia haittavaikutuksia.

Hyvin yleinen (useammalla kuin yhdellä 10:stä potilaasta):

Valkoisten verisolujen pieni määrä.

Kilpirauhashormonien tason lasku.

Veren rasvojen (triglyseridit ja kolesteroli) pitoisuuksien nousu.

Kutina, punoitus, ärsytys, ihon hilseily.

Päänsärky, väsymys, kipu.

Yleinen (enintään yhdellä 10:stä potilaasta):

Punaisten verisolujen pieni määrä, suurentuneet imusolmukkeet, imusolmukeesyövän paheneminen.

Kilpirauhasen häiriö.

Maksaentsyymien pitoisuuksien nousu, munuaisten heikentynyt toiminta, veren pieni proteiinipitoisuus, painonnousu.

Unettomuus, huimaus, ihon huonontunut tuntoaisti.

Kuivat silmät, kuurous, epänormaalit tuntemukset silmissä, mukaan lukien ärsytys ja raskauden tunne.

Jalkojen ja käsien turvotus.

Pahoinvointi, ripuli, kuiva suu, kuivat huulet, ruokahaluttomuus, ummetus, liiallinen kaasunmuodostus, epänormaalit maksa-arvot, oksentelu.

Kuiva iho, ihon häiriöt, hiustenlähtö, ihon haavaumat, akne, ihon paksuuntuminen, ihon näppylät, lisääntynyt hikoilu.

Nivelkiput, luukivut, lihassäryt.

Vilunväristykset, vatsakivut, allerginen reaktio, infektio.

Melko harvinainen (enintään yhdellä 100:sta potilaasta):

Veren häiriöt, eosinofilia, leukosytoosi, lymfosytoosi, mustelmat, verihituleiden suurentunut tai pienentynyt määrä.

Kilpirauhasen liikatoiminta.

Veren noussut bilirubiinitaso, munuaisten heikentynyt toiminta, kihti, HDL-kolesterolin pienentynyt määrä.

Kiihtyneisyys, tasapainovaikeudet, masennus, ihon herkistyminen kosketukselle, epänormaalit tuntemukset, huimaus.

Epänormaali näkö, sumentunut näkökenttä, silmäluomien tulehdus, harmaakaihi, sidekalvontulehdus (silman valkoisen osan tulehdus), silman sarveiskalvon haavaumat, korvahäiriöt, näkökentän viat.

Turvotus, verenvuoto, korkea verenpaine, nopea pulssi, laskimoiden näkyvä laajeneminen, verisuonten laajeneminen.

Ruuansulatuselimestön häiriöt, maksan vauriot, haimatulehdus.

Hiusmuutokset, Herpes Simplex, kynnen häiriöt, märkärakkulainen ihottuma, vetistävä ihottuma, ihon pigmenttihäiriöt.

Lihashäikkous.

Valkuaisen erittyminen virtsaan, epänormaali munuaisten toiminta.

Selkäkipu, ihon infektiot, kuume, loisinfektio, epänormaalit laboratorioarvot, limakalvojen häiriöt, kasvaimet.

Harvinaisia kuolemaan johtavia sivuvaikutuksia ovat haimatulehdus, kallonsisäinen verenvuoto ja maksavaurio.



### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

### **5. Targretinin säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 30 °C. Pidä pullo tiiviisti suljettuna.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

### **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

#### **Mitä Targretin sisältää**

Kukin Targretin-kapseli sisältää 75 mg vaikuttavaa ainetta eli beksaroteenia. Kapseli sisältää myös makrogolia, polysorbaattia, povidonia ja butyylihydroksianisolia.

Kapselin kuori sisältää gelatiinia, sorbitolia, erityistä glyseriinisekoitetta (glyseriini, sorbitoli, sorbitolin anhydritit (1,4-sorbitaani), mannitoli ja vesi), titaanioksidi (E171) ja painomustetta (SDA-35A-alkoholi (etanoli ja etyyliasettaatti), propyleeniglykoli (E1520), musta rautaoksidi (E172), polyvinyliasettaattifalaatti, puhdistettu vesi, isopropyylialkoholi, makrogoli (PEG-400), ammoniumhydroksidi 28 %).

#### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko**

Targretin toimitetaan pehmeinä, suun kautta otettavina kapseleina. Kapselit toimitetaan valkoisissa muovipulloissa, jotka sisältävät 100 kapselia.

#### **Myyntiluvan haltija**

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

e-mail: [medinfo\\_de@eisai.net](mailto:medinfo_de@eisai.net)

#### **Valmistaja**

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Ewopharma AG  
Тел.: +359 2 962 12 00

**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**

Ewopharma AG Eesti filiaal  
Tel: +372 6015540

**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**

Ewopharma d.o.o  
Tel: +385 (0) 1 6646 563

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Lietuva**

Ewopharma AG atstovybė  
Tel: +370 5 2430444

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

Ewopharma Hungary Ltd.  
Tel: +36 1 200 46 50

**Malta**

Cherubino LTD  
Tel: +356 21343270

**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**

Ewopharma AG Sp. z o.o.  
Tel: +48 (22) 620 11 71

**Portugal**

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

**România**

Ewopharma AG  
Tel: +40 21 260 13 44

**Slovenija**

Ewopharma d.o.o.  
Tel: +386 590 848 40

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Ewopharma AG Pārštāvniecība  
Tel: +371 67450497

**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 (Northern Ireland)**

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

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu>.