

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Targretin 75 mg pehmekapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga kapsel sisaldab 75 mg beksaroteeni

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d): sorbitool.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Pehmekapsel

Valkjas kapsel, mis sisaldab vedelat suspensiooni ja millel on kiri "Targretin"

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Targretin on mõeldud nahakahjustuste raviks naha T-rakulise lümfoomi (CTCL) kaugelearenenud vormiga täiskasvanud patsientidel, kelle haigus ei ole allunud vähemalt ühele süsteemsele ravile.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi beksaroteeniga tohivad alustada ja läbi viia ainult arstid, kel on kogemusi naha T-rakulise lümfoomiga patsientide ravimisel.

Annustamine

Soovitatav algannus on 300 mg/m²/päevas. Algannus kehapinna kohta arvestatakse välja alltoodud viisil:

Tabel 1. Soovitatav algannus

Algannuse määr (300 mg/m ² /päevas)		75 mg Targretin'i kapslite arv
Kehapind (m ²)	Päevane koguanus (mg/päevas)	
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

Juhtnöörid annuse muutmise kohta

Annuse määra 300 mg/m²/päevas võib vähendada määrani 200 mg/m²/päevas ja siis määrani 100 mg/m²/päevas või ajutiselt katkestada, kui see on toksilisuse tõttu vajalik. Kui toksilisus on kontrolli all, võib annuseid ettevaatlikult suurendada. Nõuetekohasel kliinilisel jälgimisel olevatel patsientidel võib olla abi annustest, mis on suuremad kui 300 mg/m²/päevas. Annuseid, mis on suuremad kui 650 mg/m²/päevas, ei ole naha T-rakulise lümfoomiga patsientidel hinnatud. Kliiniliste uuringute käigus on beksaroteeni manustatud naha T-rakulise lümfoomiga patsientidele kuni 118 nädalat. Ravi tuleb jätkata nii kaua, kuni sellest on patsiendile kasu.

Lapsed

Beksaroteeni ohutus ja efektiivsus lastel (vanuses kuni 18 aastat) ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Eakad patsiendid

Kliinilistes uuringutes osalenud naha T-rakulise lümfoomiga patsientide koguarvust olid 61% 60-aastased või vanemad ja 30% olid 70-aastased või vanemad. Ei täheldatud mingeid üldisi erinevusi ohutuses, võrreldes 70-aastaseid või vanemaid patsiente noorematega, kuid ei saa välistada võimalust, et mõned eakamad inimesed on beksaroteeni suhtes tundlikumad. Eakatel patsientidel tuleb kasutada standardannust.

Neerukahjustusega patsiendid

Uuringuid neerupuudulikkusega patsientidel ei ole läbi viidud. Kliinilised farmakokineetilised andmed näitavad, et beksaroteeni ja selle metaboliitide eliminatsioon uriini kaudu on üks beksaroteeni vähemtähtsaid eritusteid. Kõigil hinnatud patsientidel oli beksaroteeni arvestuslik renaalne kliirens vähem kui 1 ml/minutis. Arvestades andmete piiratud hulka, tuleks neerupuudulikkusega patsiente beksaroteeni ravi ajal hoolikalt jälgida.

Manustamisviis

Suukaudne.

Targretin'i kapsleid tuleb võtta üks kord päevas suu kaudu koos toiduga. Kapslit ei tohi katki närida.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes

Rasedus ja imetamine

Viljastumisvõimelised naised, kui ei kasutata efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid

Põetud pankreatiit

Kontrollimatu hüperkolesteroleemia

Kontrollimatu hüpertriglütserideemia

Vitamiin A hüpervitamiinosis

Kontrollimatu kilpnäärmehaigus

Maksapuudulikkus

Süsteemne infektsioon

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Üldine

Targretin'i kapsleid tuleb kasutada ettevaatlikult patsientidel, kel on teada olev ülitundlikkus retinoidide suhtes. Kliinilistest ristreaktiivsuse juhtumitest ei ole teatatud. Beksaroteen-ravil olevad patsiendid ei tohi anda verd vereülekandeks. Targretini koostisesse kuuluv butüüleeritud hüdroksüanisool võib põhjustada limaskestade ärritust, seetõttu ei tohi kapsleid katki hammustada, vaid need tuleb tervelt alla neelata.

Lipiidid

Kliiniliste uuringute käigus on kindlaks tehtud, et hüperlipideemia on üks mõjusid, mida seostatakse beksaroteeni kasutamisega. Tühja kõhuga vereanalüüs lipiidide määramiseks (triglütseriidid ja kolesterool) tuleb teha enne beksaroteeni ravi alustamist ja siis nädalaste intervallidega, kuni on selgunud lipiidvastusreaktsioon beksaroteenile, mis tavaliselt leiab aset kahe kuni nelja nädala jooksul, ja seejärel mitte harvem kui ühe kuu pikkuste intervallidega. Tühja kõhuga määratud triglütseriidide tase peab olema normaalne või see tuleb normaliseerida enne beksaroteeni ravi alustamist. Tuleb teha kõik, mis võimalik, et hoida triglütseriidide taset püsivalt alla 4,52 mmol/l, et vähendada tüsistuste teket. Kui tühja kõhuga määratud triglütseriidide tase on tõusnud või tõuseb ravi ajal, on soovitatav alustada lipeemiavastast ravi ja vajadusel vähendada annuseid (beksaroteeni annusest 300 mg/m²/päevas annuseni 200 mg/m²/päevas ning vajadusel annuseni 100 mg/m²/päevas) või ravi lõpetada. Kliinilistes uuringutes saadud andmed näitavad, et atorvastatiini samaaegne manustamine ei mõjutanud beksaroteeni kontsentratsioone. Kuid gemfibroziili samaaegse manustamise tulemusena suurenesid beksaroteeni plasmakontsentratsioonid märgatavalt ja seetõttu ei ole gemfibroziili samaaegne manustamine soovitatav (vt lõik 4.5). Seerumi kolesterooli taseme kõrgenemist tuleb ravida tavapraktika kohaselt.

Pankreatiit

Kliiniliste uuringute käigus on esinenud ägedat pankreatiiti, mida seostatakse tühja kõhuga määratud seerumi triglütseriidide taseme tõusuga. Naha T-rakulise lümfoomiga patsiente, kelle puhul on olemas pankreatiidi riskifaktorid (nt varasemad pankreatiidijuhtumid, kontrollimatu hüperlipideemia, alkoholi liigtarvitamine, kontrollimatu suhkurdiabeet, sapiteede haigus ja ravimid, mille kohta on teada, et need suurendavad triglütseriidide taset või mida seostatakse pankreasekahjustusega), ei tohi beksaroteeniga ravida, välja arvatud juhul, kui ravist loodetak kasu on suurem kui võimalik oht.

Maksafunktsiooni analüüside tulemuste muutused (Liver Function Test - LFT)

Teatatud on kõrgeenenud maksafunktsiooni analüüside näitajatest, mida seostatakse beksaroteeni kasutamisega. Käimasolevates kliinilistes uuringutes saadud andmete põhjal normaliseerusid maksafunktsiooni näitajad 80% patsientidest ühe kuu jooksul pärast annuse vähendamist või ravi lõpetamist. Tuleb määrata maksafunktsiooni baasnäitajad ja maksafunktsiooni tuleb hoolikalt jälgida kord nädalas esimese kuu jooksul ja seejärel kord kuus. Kui analüüsitulemused ületavad rohkem kui kolmekordselt s-GOT/AST, s-GPT/ALT või bilirubiini normaalväärtuste ülempiiri, siis tuleb kaaluda beksaroteeni ravi ajutist katkestamist või lõpetamist.

Muutused kilpnäärme funktsiooni analüüsis

Patsientidel, kes saavad beksaroteeni, on täheldatud muutusi kilpnäärme funktsiooni analüüsides, kõige sagedamini on teatatud türeoidhormooni (türoksiini koguväärtus [koguväärtus T₄]) ja kilpnääret stimuleerivate hormoonide (TSH) taseme pöörduvast vähenemisest. Tuleb määrata kilpnäärme funktsiooni baasnäitajad ja siis neid jälgida vähemalt kord kuus ravi kestel ja juhul, kui seda nõuab hüpötüreoosi sümptomite ilmnemine. Sümptomaatilise hüpötüreoosiga patsientidele, kes saavad ravi beksaroteeniga, on manustatud täiendavalt türeoidhormooni, mille tulemusena on sümptomid leevenenud.

Leukopeenia

Kliiniliste uuringute käigus on teatatud beksaroteeni raviga seostatavast leukopeeniast. Suurem osa juhtudest leevenes pärast annuse vähendamist või ravi lõpetamist. Leukotsüütide arvu koos valgeverine valemiga tuleb määrata ravi alguses, kord nädalas esimese kuu jooksul ja seejärel kord kuus.

Aneemia

Kliiniliste uuringute käigus on teatatud beksaroteeni raviga seostatavast aneemiast. Hemoglobiini kontsentratsioon tuleb määrata enne ravi alustamist, kord nädalas esimese kuu

jooksul ja seejärel kord kuus. Hemoglobiini taseme alanemist tuleb hoida kontrolli all tavalise ravi abil.

Psühhiaatrilised häired

Süsteemsete retinoididega, sealhulgas beksaroteeniga ravitavatel patsientidel on teatatud depressioonist, depressiooni süvenemisest, ärevusest ja meeleolu muutustest. Eriti hoolikas tuleb olla patsientide puhul, kellel on anamneesis depressioon. Patsiente tuleb jälgida depressiooni nähtude suhtes ja vajaduse korral suunata vastavat ravi saama. Perekonna ja sõprade teadlikkus sellest ohust võib olla kasulik vaimse tervise halvenemise kindlakstegemisel.

Läätse tuhmumine

Mõnedel patsientidel täheldati pärast beksaroteeni ravi läätse varem avastamata tuhmumist või varem esinenud läätsekahjustuse muutusi, mis ei olnud seotud ravi kestuse ega annuse tasemega ravi ajal. Arvestades kae laia levikut ja loomulikku määra kliinilises uuringus esindatud eakate patsientide hulgas, ei leitud ilmseid seoseid läätse läbipaistmatuse esinemise ja beksaroteeni manustamise vahel. Siiski ei ole välistatud, et pikaajalise beksaroteeni ravi kõrvaltoimena võib inimestel tekkida läätse läbipaistmatus. Kõikidel beksaroteeni ravi saavatel patsientidel, kel tekib nägemisraskusi, tuleb teha oftalmoloogiline läbivaatus.

A-vitamiin toidulisandina

Kuna beksaroteen on seotud A-vitamiiniga, tuleb patsientidele soovitada, et nad ei võtaks A-vitamiini toidulisandeid rohkem kui 15 000 RÜ/päevas, vältimaks võimalikke lisanduvaid toksilisi mõjusid.

Suhkurdiabeediga patsiendid

Patsientidele, kes saavad insuliini, insuliini sekretsiooni suurendavaid aineid (nt sulfonüüluurea) või insuliini sensibiliseerijaid (nt. tiasolidiindioonid) tuleb beksaroteeni manustada ettevaatusega. Teadaoleva toimetehhanismi põhjal on alust arvata, et beksaroteen võib suurendada nende ainete toimet, mille tulemusena võib tekkida hüpoglükeemia. Hüpoglükeemia juhtudest, mida seostatakse beksaroteeni kasutamisega monoteraapiana, ei ole teatatud.

Valgustundlikkus

Mõnede retinoidide kasutamist on seostatud valgustundlikkusega. Patsientidele tuleb soovitada, et nad oleksid beksaroteeni ravi ajal võimalikult vähe aega päikesevalguse käes ja ei kasutaks ultraviolettlampe, kuna *in vitro* andmed näitavad, et beksaroteenil võib olla valgustundlikkust suurendav mõju.

Suukaudsed rasestumisvastased vahendid

Beksaroteen võib indutseerida metaboolseid ensüüme ja seetõttu võib see teoreetiliselt vähendada kombineeritud rasestumisvastaste vahendite efektiivsust. Seega, kui viljastumisvõimeline naine saab beksaroteeni ravi, tuleb kasutada ka usaldusväärseid mittehormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid, sest beksaroteen kuulub ravimite klassi, mille puhul loote väärarengu oht on suur.

Lapsed

Targretin'i ei soovitata kasutada lastel (vanuses kuni 18 aastat).

Targretin sisaldab vähesel hulgal sorbitooli, mistõttu päriliku fruktoositalumatusega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Muude ainete mõjud beksaroteenile

Uuringuid ravimite koostoime hindamiseks beksaroteeniga ei ole läbi viidud. Beksaroteeni oksüdatiivse metabolismi alusel tsütokroomi P4503A4 (CYP3A4) kaudu on teoreetiliselt

võimalik, et koosmanustamine muude CYP3A4 substraatidega, nagu näiteks ketokonasool, itrakonasool, proteaasi inhibiitorid, klaritromütsiin ja erütromütsiin, võib viia beksaroteeni plasmakontsentratsioonide suurenemiseni. Lisaks on teoreetiliselt võimalik, et koosmanustamine CYP3A4 indutseerivate ainete, nagu näiteks rifampitsiin, fenütoiin, deksametasoon või fenobarbitaal, võib põhjustada beksaroteeni plasmakontsentratsioonide vähenemist.

Ettevaatlik peab olema ravimi kasutamisel koos CYP3A4 substraatidega, millel on kitsas terapeutiline vahemik, s.t immunosupressantide (tsüklosporiin, takroliimus, siroliimus) ja CYP3A4 poolt metaboliseeritavate tsütotoksiliste ainetega, s.t tsüklofosfamiid, etoposiid, finasteriid, ifosfamiid, tamoksifeen, vinka-alkaloidid.

Plasma beksaroteeni kontsentratsioonide populatsioonianalüüs naha T-rakulise lümfoomiga patsientidel näitas, et gemfibroziili koosmanustamise tulemusena suurenesid beksaroteeni plasmakontsentratsioonid märgatavalt. Koostoime mehhanism ei ole teada. Atorvastatiini ega levotüroksiini samaaegne manustamine samalaadsetes tingimustes ei mõjutanud beksaroteeni kontsentratsioone. Gemfibroziili koosmanustamine beksaroteeniga ei ole soovitatav.

Beksaroteeni mõjud muudele ainetele

On andmeid, et beksaroteen võib indutseerida CYP3A4. Seetõttu võib beksaroteeni korduvmanustamise tulemusena tekkida selle oma metabolismi autoinduktsioon ja eriti juhul, kui annused on suuremad kui 300 mg/m²/päevas, võib see suurendada metabolismi kiirust ja vähendada muude ainete, mis metaboliseeruvad tsütokroomi P4503A4 vahendusel (nagu näiteks tamoksifeen), plasmakontsentratsioone. Näiteks võib beksaroteen vähendada suukaudsete rasestumisvastaste vahendite efektiivsust (vt lõik 4.4 ja 4.6).

Beksaroteen võib potentsiaalselt tugevdada insuliini, insuliini sekretsiooni suurendavate ainete (nt sulfonüüluuread) või insuliinitundlikkust parandavate ainete (nt tiasolidiindioonid) toimet, tekitades hüpoglükeemiat (vt lõik 4.4).

Koostoimete avaldumine laborianalüüsides

Beksaroteeni ravi võib suurendada CA125 analüüsides väärtusi munasarjavähiga patsientidel.

Koostoimed toiduga

Kõikides kliinilistes uuringutes soovitati patsientidel Targretin'i kapsleid võtta koos toiduga või kohe pärast sööki. Ühes kliinilises uuringus olid plasma beksaroteeni AUC ja C_{max} väärtused pärast rasva sisaldava toidu söömist märgatavalt kõrgemad kui samad väärtused pärast glükoosilahuse manustamist. Kuna kliinilistes uuringutes saadud andmed ohutuse ja efektiivsuse kohta on kogutud Targretin'i võtmisel koos toiduga, on soovitatav, et Targretin'i kapsleid manustataks koos toiduga.

Pidades silmas beksaroteeni oksüdatiivset metabolismi tsütokroomi P450 3A4 vahendusel, on teoreetiliselt võimalik, et greibimahl põhjustab plasma beksaroteeni kontsentratsioonide suurenemist.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Beksaroteeni kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele. Beksaroteeni saanud loomade ja inimeste näitajate võrdlemise alusel ei ole teratogeensuse suhtes ohutut ravimihulka inimestel tõestatud (vt lõik 5.3). Beksaroteen on vastunäidustatud raseduse ajal (vt lõik 4.3).

Kui ravimit kasutatakse kogemata raseduse ajal või kui patsient jääb selle ravimi võtmise ajal rasedaks, tuleb patsiendile teatada võimalusest, et see võib loodet ohustada.

Kontratseptsioon meestel ja naistel

Fertiilses eas naised peavad ravi ajal beksaroteeniga kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Nädal aega enne beksaroteeni ravi alustamist peab tundlik rasedustest (nt seerumi beeta- kooriongonadotropiin, beeta-HCG) olema negatiivne. Ajavahemikul negatiivsest rasedustestist ravi alustamiseni, ravi ajal ja vähemalt ühe kuu jooksul pärast ravi lõpetamist tuleb kasutada efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Alati, kui on vaja kasutada rasestumisvastaseid vahendeid, soovitatakse kasutada samaaegselt kaht usaldusväärset kontratseptsioonivormi. Beksaroteen võib indutseerida metaboolseid ensüüme ja seetõttu teoreetiliselt vähendada kombineeritud hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite efektiivsust (vt lõik 4.5). Seega, kui viljastumisvõimeline naine saab beksaroteeni ravi, on soovitatav kasutada ka usaldusväärset mittehormonaalset rasestumisvastast meetodit. Beksaroteeni ravi ajal ja vähemalt ühe kuu jooksul pärast viimase annuse võtmist peavad meessoost patsiendid, kelle seksuaalpartner on rase, võib olla rase või võib rasestuda, kasutama seksuaalvahekorra ajal kondoomi.

Imetamine

Ei ole teada, kas beksaroteen eritub rinnapiima. Imetavad emad ei tohi beksaroteeni kasutada.

Fertiilsus

Beksaroteeni toime kohta inimeste fertiilsusele andmed puuduvad. Koerte puhul on isasloomadel teatud toimeid täheldatud (vt lõik 5.3). Toimeid fertiilsusele ei saa välistada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Kuid Targretin'i saavad patsientidel on esinenud pearinglust ja nägemisraskusi. Patsiendid, kel esineb ravi ajal pearinglust või nägemisraskusi, ei tohi autot juhtida ega masinaid käsitseda.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Beksaroteeni ohutust on uuritud kliinilistes uuringutes 193-l naha T-rakulise lümfoomiga patsiendil, kes said beksaroteeni kuni 118 nädalat ja 420-l ilma naha T-rakulise lümfoomita vähihaigel patsiendil muude uuringute käigus.

109-l naha T-rakulise lümfoomiga patsiendil, kelle ravi algannus oli soovituslik 300 mg/m²/päevas, olid ravimi kõige sagedasemateks kõrvaltoimeteks hüperlipeemia ((eelkõige triglütseriidide kõrgeenenud tase) 74%), hüpotüreos (29%), hüperkolesteroleemia (28%), peavalu (27%), leukopeenia (20%), sügelus (20%), astenia (19%), lööve (16%), eksfoliatiivne dermatiit (15%) ja valu (12%).

Kõrvaltoimete tabel

Kliinilistes uuringutes naha T-rakulise lümfoomiga patsientidel (N=109), kelle ravi algannus oli soovituslik 300 mg/m²/päevas, teatati alljärgnevatest ravimiga seotud kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimete esinemissagedust klassifitseeritakse järgnevalt: väga sage (> 1/10), sage (> 1/100, < 1/10), aeg-ajalt (> 1/1000, < 1/100), harv (> 1/10 000, < 1/1000) ja väga harv (<1/10 000).

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 2. Kliinilistes uuringutes patsientidel esinenud kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass (MedDRA terminoloogia*)	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt
Vere ja lümfisüsteemi häired	leukopeenia	lümfoomitaoline reaktsioon lümfadenopaatia hüpokroomne aneemia ^{1,2,3}	vere düskraasia purpur hüübimishäire pikenenud hüübimisaeg ^{2,3} aneemia ¹ trombotsütopeenia ³ trombotsüteemia eosinofiilia ¹ leukotsütoos ² lümfotsütoos
Endokriinsüsteemi häired	hüpotüreos	kilpnäärmehäire	hüpertüreos
Ainevahetuse- ja toitumishäired	hüperlipeemia hüperkolesteroleemia	kehakaalu suurenemine s-GOT-i kõrge aktiivsus s-GPT kõrge aktiivsus laktaatdehüdrogenaasi kõrge aktiivsus suurenenud kreatiniinikontsentratsioon hüpoproteineemia	podagra bilirubineemia ^{1,3} vere urea lämmastiku suurenenud kontsentratsioon ¹ kõrge tihedusega lipoproteiini vähenenud kontsentratsioon
Närvisüsteemi häired		pearinglus hüpesteesia unetus	ataksia neuropaatia vertiigo hüpersteesia depressioon ^{1,2,3} agiteeritus
Silma kahjustused		silmade kuivus silmahäired	katarakt ^{1,2,3} amblüopia ³ nägemisvälja kahjustused sarvkestakahjustus nägemisanomaaliad ^{1,2,3} blefariit konjunktiviit ³
Kõrva ja labürindi kahjustused		kurtus	kuulmislangus
Südame häired			tahhükardia
Vaskulaarsed häired		perifeerne turse	hemorraagia hüpertensioon turse ³ vasodilatatsioon ^{1,2,3} veenilaiendid
Seedetrakti häired		oksendamine kõhulahtisus ^{1,3} iiveldus ³	pankreatiit ^{1,3} maksapuudulikkus mao- ja seedetrakti

Organsüsteemi klass (MedDRA terminoloogia*)	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt
		anoreksia ¹ anormaalsed maksafunktsiooni näitajad keiliit ² suu kuivus ^{2,3} kõhukinnisus kõhupuhitus	häired ¹
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	eksfoliatiivne dermatiit sügelus lööve	nahahaavand alopeesia ¹ naha hüpertroofia nahasõlmed akne higistamine naha kuivus ^{2,3} nahakahjustus	seroosne eritis ¹ <i>herpes simplex</i> pustuloosne lööve nahalaigud ³ juustekahjustus ¹ küüntekahjustus ^{1,3}
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused		luuvalu artralgia müalgia	müasteenia ¹
Neerude ja kuseteede häired			albuminuuria ^{1,3} neerufunktsiooni häired
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	valu peavalu asteenia	allergiline reaktsioon infektsioon külmavärinad ¹ kõhuvalu muutused hormoonide tasemes ¹	kasvaja palavik ^{1,2,3} tselluliit parasitaarne infektsioon limaskestast kahjustus ³ seljavalu ^{1,2,3} anormaalne laborianalüüs

- 1: kõrvaltoimeid esines sagedamini, kui beksaroteeni manustati annuses > 300 mg/m²/ööpäevas
- 2: mitte-CTCL vähiga patsientidel esines kõrvaltoimeid sagedamini, kui beksaroteeni manustati annuses > 300 mg/m²/ööpäevas
- 3: mitte-CTCL vähiga patsientidel esines kõrvaltoimeid sagedamini, kui beksaroteeni manustati annuses > 300 mg/m²/päevas (võrrelduna 300 mg/m²/päevas CTCL vähiga patsientidel)

Lisakõrvaltoimed tekkisid, kui eirati soovitatud annust ja näidustust (st kasutamisel naha T-rakulise lümfoomi puhul algannuses >300 mg/m²/ööpäevas või muude vähivormide puhul ilma naha T-rakulise lümfoomita):

Hiljuti täheldatud kõrvaltoimed

Ekhümoos, petehhia, ebanormaalsed leukotsüüdid, tromboplastiini aja lühenemine, ebanormaalsed erütrotsüüdid, dehüdratsioon, gonadotroopse luteiniseeriva hormooni taseme suurenemine, kehakaalu kaotus, alkaalse fosfataasi suurenenud aktiivsus, kreatiinfosfokinaasi suurenenud aktiivsus, lipaasi suurenenud aktiivsus, hüperkaltseemia, migreen, perifeerne neuuriit, paresteesia, hüpertoonia, segasustunne, ärevustunne, emotsionaalne labiilsus, somnolentsus, vähenenud libiido, närvilisus, kanapimedus, nüstagm, lakrimatsiooni häire, kõrvade kumise, maitsetundlikkuse muutused, valu rindkeres, arütmia, perifeerse verevarustuse

häire, generaliseerunud turse, veriköha, düspnoe, köha süvenemine, sinusiit, farüngiit, düsfaagia, suu haavandumine, suu kandidoos, stomatiit, düspepsia, janu, anormaalne iste, rõhatus, villiline lööve, makulopapuloosne lööve, jalakrambid, hematuuria, gripi sündroom, valu vaagnapiirkonnas ja halb kehalõhn.

Üksikutel juhtudel on täheldatud ka järgmisi kõrvaltoimeid: luuüdi supressioon, protrombiini aja lühenemine, gonadotroopse luteiniseeriva hormooni taseme vähenemine, amülaasi aktiivsuse suurenemine, hüponatreemia, hüpokaleemia, hüperurikeemia, hüpokolesteroleemia, hüpolipeemia, hüpomagneseemia, ebanormaalne kõnnak, stuupor, suu ümbruse paresteesia, ebanormaalne mõtlemine, silmavalu, hüpovoleemia, subduraalne hematoom, südame paispuudulikkus, südame pekslemine, epistaksis, vaskulaarne anomaalia, verevarustuse häire, kahvatus, pneumoonia, respiratoorsed häired, kopsukahjustus, pleura kahjustus, koletsüstiit, maksakahjustused, kollatõbi, kolestaatilise kollatõbi, meleena, oksendamine, larüngospasm, tenesm, riniit, isu suurenemine, gingiviit, herpes zoster, psoriaas, furunkuloos, kontaktdermatiit, seborröa, lihhenoidne dermatiit, artriit, liigestekahjustus, kusepeetus, raskendatud urineerimine, polüuuria, noktuuria, impotentsus, uriini ebanormaalsus, rindade suurenemine, kartsinoom, fotosensibilisatsiooni reaktsioon, näoturse, halb enesetunne, viirusinfektsioon, kõhu suurenemine.

Enamik kõrvaltoimeid esines kõrgeenenud sagedusega, kui annused olid suuremad kui 300 mg/m²/päevas. Üldjuhul taandusid need kõrvaltoimed annuste vähendamisel või ravi lõpetamisel ilma tüsistusteta. Kuid 810 beksaroteeni ravi saanud patsiendi hulgas, kaasa arvatud ilma pahaloomulise kasvajata patsiendid, esines kolmel juhul tõsine, surmaga lõppenud kõrvaltoime (äge pankreatiit, subduraalne hematoom ja maksapuudulikkus). Nendest oli maksapuudulikkus, mis hilisemal uurimisel osutus mitteseotuks beksaroteeniga, ainus, mis esines naha T-rakulise lümfoomiga patsiendil.

Hüpotüreooos tekib tavaliselt 4-8 nädalat pärast ravi algust. See võib olla asümptomaatiline ja allub ravile türoksiiniga ja taandub ravi lõpetamisel.

Beksaroteeni kõrvaltoimete profiil on teistsugune kui muudel suukaudsetel, mitte-retinoidse X-retseptori (RXR) suhtes selektiivsetel retinoid-ravimitel. Tulenevalt selle peamiselt RXR-iga seondumisest on vähem tõenäoline, et beksaroteen põhjustab naha- ja limaskesta-, küünite- ja juustetoksilisust, artralgiat, ja müalgiat, millest teatatakse sageli retinoolhappe retseptoritega (RAR) seostuvate toimeainete puhul.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliinilistest kogemustest Targretin'i üleannustamise kohta ei ole teatatud. Üleannustamise korral tuleb määrata toetav ravi vastavalt patsiendi sümptomitele.

Kliinilistes uuringutes on manustatud beksaroteeni annustes kuni 1000 mg/m²/päevas, ilma et oleks esinenud akuutset toksilist toimet. Rottidel ja koertel olid üksikud annused, vastavalt 1500 mg/kg (9000 mg/m²) ja 720 mg/kg (14 400 mg/m²), talutavad ilma märkimisväärse toksilisuse tekketa.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: muud antineoplastilised toimeained, ATC-kood: L01XF03

Toimemehhanism

Beksaroteen on sünteetiline ühend, mille bioloogiline toime avaldub kolme RXR-i: α , β , ja γ selektiivse sidumise ja aktiveerimise kaudu. Aktiveerituna toimivad need retseptorid transkriptsioonifaktoritena, mis reguleerivad selliseid protsesse nagu rakkude diferentseerumine ja proliferatsioon, apoptoos ning insuliini suhtes sensibiliseerimine. RXR-ide võime moodustada heterodimeere erinevate retseptor-partneritega, mis on olulised rakkude funktsioonis ja füsioloogias, näitab, et beksaroteeni bioloogilised toimed on mitmekesisemad kui ühenditel, mis aktiveerivad RAR-e.

In vitro inhibeerib beksaroteen hematopoeetilise ja skvamoosrakulise päritoluga kasvajakuliinide kasvu. *In vivo* põhjustab beksaroteen tuumori regressiooni mõnedel loomudel ja teistel takistab tuumori induktsiooni. Kuid beksaroteeni täpne toimemehhanism naha T-rakulise lümfoomi (CTCL) ravimisel ei ole teada.

Kliinilised tulemused

Beksaroteeni kapsleid hinnati kliinilistes uuringutes 193-l naha T-rakulise lümfoomiga patsiendil, kellest 93 puhul oli tegemist kaugelearenenud staadiumis haigusega, mis ei allunud varasemale süsteemsele ravile. 61 patsiendi hulgas, kes said algannusena 300 mg/m²/päevas, allus ravile arsti kokkuvõtlikul hinnangul 51% (31/61), kusjuures täielik kliiniline ravivastus esines 3%-l. Ravivastuseid määrati ka viie kliinilise näitaja skooride summana (pindala, erüteem, naastude kõrgenemine, ketendamine ja hüpo/hüperpigmentatsioon), kusjuures arvestati ka kõiki nahaväliseid naha T-rakulise lümfoomi manifestatsioone. Selle liithinnangu järgi allus ravile 31% (19/61), kusjuures täielik kliiniline ravivastus esines 7% (4/61).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Imendumise/annuse proportsionaalsus: farmakokineetika oli lineaarne kuni annuseni 650 mg/m². Lõpliku eliminatsiooni poolväärtusajad olid üldjuhul ühest kuni kolme tunnini. Pärast ravimi korduvat manustamist üks kord päevas annuses ≥ 230 mg/m² olid C_{max} ja AUC mõnedel patsientidel väiksemad kui sama annuse ühekordsel manustamisel. Tõendeid pikemast akumulatsioonist ei täheldatud. Soovitatava päevase algannuse juures (300 mg/m²) olid beksaroteeni farmakokineetilised parameetrid ühekordse manustamise ja korduva üks kord päevas manustamise puhul sarnased.

Jaotumine

Proteiiniga seondumine/jaotumine: beksaroteen seondub suurel määral (>99%) plasma valkudega. Beksaroteeni jaotumist elunditesse ja kudedesse ei ole hinnatud.

Biotransformatsioon

Metabolism: beksaroteeni metaboliidid plasmas on 6- ja 7-hüdroksü-beksaroteen ja 6- ja 7-okso-beksaroteen. *In vitro* uuringute põhjal võib arvata, et metabolismi teeks on glukuronidatsioon ja et tsütokroom P450A4 on põhiline tsütokroom P450 isosüüm, mis vastutab oksüdatiivsete metaboliitide moodustumise eest. Metaboliitide sidumise ja retinoid-retseptori aktiveerimise *in*

vitro profiili alusel ja üksikute metaboliitide relatiivse hulga põhjal plasmas võib öelda, et metaboliitide mõju retinoid-retseptorite beksaroteeniga aktiveerimise farmakoloogilisele profiilile on väike.

Eritumine

Eritumine: beksaroteen ega selle metaboliidid ei eritu uriini arvestataval määral. Beksaroteeni arvestuslik renaalne kliirens on vähem kui 1 ml/minutis. Renaalne ekskretsioon ei kuulu beksaroteeni oluliste eliminatsiooniradade hulka.

Farmakokineetika erirühmades

Vanus: populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal, mis lähtus 232 patsiendi andmetest vanuses ≥ 65 aastat ja 343 patsiendi andmetest vanuses < 65 aastat, vanus beksaroteeni farmakokineetikat statistiliselt oluliselt ei mõjuta.

Kehakaal ja sugu: populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal, mis lähtus 614 patsiendi andmetest kehakaalu vahemikus 26 kuni 145 kg, suureneb beksaroteeni hinnanguline kliirens kehakaalu tõustes. Sugu beksaroteeni farmakokineetikat statistiliselt oluliselt ei mõjuta.

Rass: populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal, mis lähtus 540 valgenahalise ja 44 mustanahalise patsiendi andmetest, on beksaroteeni farmakokineetika mustanahalistel ja valgenahalistel sarnane. Võimalike erinevuste hindamiseks beksaroteeni farmakokineetikas teiste rasside puhul ei ole piisavalt andmeid.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Beksaroteen ei ole genotoksiline. Kartsinogeensuse uuringuid ei ole läbi viidud. Viljakuse uuringuid ei ole läbi viidud; kuid mitte-suguküpsel isastel koertel täheldati pöörduvat aspermatogeneesi (28 päevane uuring) ja testikulaarset degeneratsiooni (91 päevane uuring). Beksaroteeni manustamisel suguküpsetele koertele kuue kuu jooksul testikulaarseid mõjusid ei täheldatud. Mõju viljakusele ei saa välistada. Beksaroteen, nagu enamik retinoide, oli teratogeenne ja embrüotoksiline loomsetes katsetes süsteemsel annustamisel koguhulgas, mida on kliiniliselt võimalik inimestel saavutada. Beksaroteeni süsteemsel manustamisel rottidele ja koertele koguhulgas, mida on kliiniliselt võimalik inimestel saavutada, esines pöördumatuid katarakte läätse tagaküljel. Selle leiu etioloogia ei ole teada. Katarakti moodustumist inimestel pikaajalise beksaroteenravi kõrvalnähtuna ei saa välistada.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli koostis:

makrogool
polüsorbaat
povidoon
butüleeritud hüdroksüanisool

Kapslikest:

želatiin
sorbitooli eri-glütseriini segu (glütseriin, sorbitool, sorbitooli anhüdriidid (1,4-sorbitaan), mannitool ja vesi)
titaandioksiid (E171)

trükitint (SDA 35A alkohol (etanool ja etüülatsetaat), propüleenglükool (E1520), must raudoksiid (E172), polüvinüülatsetaatftalaat, puhastatud vesi, isopropüülalkohol, makrogool 400, 28% ammooniumhüdrosiid)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Hoida pudel tihedalt suletuna.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Kõrge tihedusega polüetüleenist pudelid, millel on lapsekindel kork ja mis sisaldavad 100 kapslit

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/01/178/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 29/02/2001

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 24/04/2006

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusuanded**

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi perioodilisi ohutusuandeid kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punktis 7 sätestatud ja Euroopa ravimite veebiportaalis avaldatud liidu kontrollpäevade loetelu (EURD loetelu) nõuetega.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Ei kohaldata.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**TEKST VÄLISPAKENDIL JA TEKST PUDELISILDIL****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Targretin 75 mg pehmekapslid
Beksaroteen

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks kapsel sisaldab 75 mg beksaroteeni

3. ABIAINED

Sisaldab sorbitooli. Lisateavet lugege infolehtelt.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

100 pehmekapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Suukaudne
Tervelt alla neelata
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.
Hoida pudel tihedalt suletuna.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT
VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/01/178/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Targretin 75 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

TARGRETIN 75 mg pehmekapslid Beksaroteen

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Targretin ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Targretin'i võtmist
3. Kuidas Targretin'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Targretin'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Targretin ja milleks seda kasutatakse

Targretin'i toimeaine beksaroteen kuulub ravimite klassi, mida nimetatakse retinoidideks ja mis on seotud A-vitamiiniga. Targretin'i kapsleid kasutatakse kaugelearenenud staadiumis naha T-rakulise lümfoomiga (CTCL) patsientidel, kelle haigus ei ole allunud teistele ravimeetoditele. Naha T-rakuline lümfoom on haigusseisund, mille puhul organismi lümfisüsteemi teatud rakud, mida nimetatakse T-lümfotsüütideks, muutuvad pahaloomulisteks ja kahjustavad nahka.

2. Mida on vaja teada enne Targretin'i võtmist

Ärge võtke Targretin'i:

- kui olete beksaroteeni või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui olete rase või toidate last rinnaga, või kui võite rasestuda ja ei kasuta efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.
- kui teil on varem esinenud pankreatiiti, kui teil esineb kontrollimatut lipiidide (vererasvade) taseme kõrgenemist (vere kõrge kolesteroolitase või vere kõrge triglütseriidide tase), kui teil esineb haigusseisund, mida nimetatakse A-hüpervitaminoosiks, kui teil on kontrollimatu kilpnäärmehaigus, kui teie maksafunktsioon on puudulik või kui teil esineb mingi süsteemne infektsioon.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Targretini võtmist pidage nõu oma arstiga

- kui teil on teadaolev ülitundlikkus retinoidide suhtes (A-vitamiiniga seotud), kui teil on maksahaigus, kui teil on kõrge lipiidide sisaldus veres või kui te võtate ravimeid, mis võivad põhjustada kõrget lipiidide sisaldust veres, kui teil on kontrollimatu suhkurtõbi

- (suhkurdiabeet), kui teil on varem esinenud sapipõie või sapiteede haigust või kui te liigtarvitate alkoholi;
- kui teil on olnud vaimse tervise häireid, sealhulgas depressiooni, kalduvust agressiivsusele või meeleolu muutusi. Seda seetõttu, et Targretin võib mõjutada teie meeleolu.

Võib-olla on vajalik määrata teie vere lipiidide sisaldus tühja kõhuga enne ravi alustamist, seejärel nädalaste intervallidega ja siis kord kuus kogu ajavahemiku vältel, mil te võtate seda ravimit.

Vereanalüüsid maksa ja kilpnäärme funktsiooni hindamiseks ning erütrotsüütide ja leukotsüütide hulga jälgimiseks tehakse enne ravi alustamist ja neid korratakse kogu ravi kestel.

Kui teil esineb ravimi võtmise ajal nägemishäireid, siis võib olla vaja teha korrapäraselt korduvaid silmauuringuid.

Viibige võimalikult vähe päikesevalguse käes ja vältige päevituslampe.

Ravi ajal ärge võtke A-vitamiini toidulisandeid suuremal hulgal kui 15 000 rahvusvahelist ühikut päevas.

Vaimse tervise häired

Te ei pruugi ise tähele panna mõningaid muutusi oma meeleolus ja käitumises, seetõttu on väga tähtis, et te räägiksite oma sõpradele ja perele, et see ravim võib mõjutada teie meeleolu ja käitumist. Nad võivad neid muutusi märgata ja aidata teil määrata kindlaks võimalikke probleeme, millest te peaksite oma arstiga rääkima.

Lapsed ja noorukid

Targretin'i kapsleid ei tohi kasutada lastel ega noorukitel.

Muud ravimid ja Targretin

Teatage oma arstile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, näiteks

- ketokonasooli ja itrakonasooli (mida kasutatakse seeninfektsioonide vastase vahendina),
- erütromütsiini, klaritromütsiini ja rifampitsiini (mida kasutatakse bakteriaalsete infektsioonide vastase vahendina),
- fenütoiini ja fenobarbitaali (mida kasutatakse krambihoogude vastase vahendina),
- gemfibroziili (mida kasutatakse rasvade, näiteks triglütseriidide ja kolesterooli, kõrge taseme vähendamiseks veres),
- A-vitamiini toidulisandeid, proteaasi inhibiitoreid (mida kasutatakse viirusinfektsioonide vastase vahendina),
- tamoksifeeni (mida kasutatakse teatud vähktõve vormide vastase vahendina),
- deksametasooni (mida kasutatakse põletikuliste haigusseisundite puhul),
- insuliin, insuliini sekretsiooni suurendavad ravimid või insuliinitundlikkust parandavad ravimid (kasutatakse suhkurtõve raviks).

See on väga oluline, sest kasutades samaaegselt mitut ravimit, võib ravimite toime tugevneda või nõrgeneda.

Targretin koos toidu ja joogiga

Targretin'i tuleb võtta koos toiduga (vt lõik 3). Kui tarvitate regulaarselt greipfruute või greipfruudimahla, siis pidage palun oma arstiga nõu, sest need võivad mõjutada teie organismi reaktsiooni Targretin'i ravile.

Rasedus ja imetamine

Targretin võib ohustada loodet. ÄRGE KASUTAGE Targretin'i, kui olete rase või toidate last rinnaga. Kui olete rase või imetate, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Kui olete rasestumisvõimeline, peate tegema rasedustesti ühe nädala jooksul enne ravi alustamist, et oleks kindel, et te ei ole rase. Te peate pidevalt kasutama efektiivseid kontratseptiivseid (rasestumisvastaseid) vahendeid, alustades sellega üks kuu enne Targretin'i ravi alustamist ja lõpetades üks kuu pärast Targretin'i võtmise lõpetamist. On soovitatav kasutada samaaegselt kaht usaldusväärset kontratseptsioonivormi. Kui te võtate hormonaalseid kontratseptiivseid vahendeid (näiteks rasestumisvastaseid tablette), siis peate rääkima sellest oma arstiga.

Kui olete meessoost ja teie partner on rase või rasestumisvõimeline, siis peate kasutama seksuaalvahekorra ajal kondoomi kogu selle aja vältel, mil te võtate beksaroteeni ja vähemalt ühe kuu jooksul pärast viimase annuse võtmist.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ei ole teada, kas Targretin mõjutab teie võimet juhtida autot või käsitseda masinaid. Kui teil tekib ravi ajal pearinglus või probleeme nägemisega, siis ärge juhtige autot ega töötage masinatega.

Targretin sisaldab sorbitooli ja butüleeritud hüdroksüanisooli

Targretin sisaldab vähesel hulgal sorbitooli (suhkru liik). Kui te ei talu teatud suhkruid, peate enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

Butüleeritud hüdroksüanisool võib põhjustada limaskestade ärritust, seetõttu ei tohi kapsleid katki hammustada, vaid need tuleb tervelt alla neelata.

3. Kuidas Targretin'i võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Arst määrab teile sobiva annuse.

Soovitatav annus on tavaliselt 4 kuni 10 kapslit, mida võetakse kord päevas. Võtke määratud arv kapsleid iga päeva samal ajal koos toiduga. Kapsleid võib võtta vastavalt eelistusele kas vahetult enne sööki, söögi ajal või vahetult pärast sööki. Kapslid tuleb tervelt alla neelata, neid ei tohi närida.

Kui kaua te peaksite Targretini võtma

Kuigi mõned patsiendid hakkavad paranema juba esimestel nädalatel, kulub enamikul patsientidel mitu kuud, enne kui toimub paranemine.

Kui te võtate Targretin'i rohkem kui ette nähtud

Kui te võtsite Targretin'i rohkem kui teile määratud annuse, siis võtke palun ühendust oma arstiga.

Kui te unustate Targretin'i võtta

Kui te unustate võtmata ühe annuse, siis võtke oma päevane annus samal päeval järgmise söögikorra ajal, järgmisel päeval võtke tavaline annus tavalisel ajal. Ärge võtke ühe päeva jooksul kahekordset annust, kui ravim jäi eelmisel päeval võtmata.

Kui te lõpetate Targretin'i kasutamise

Teie arst määrab, kui kaua te peate Targretin'i võtma ja millal võib ravi lõpetada. Ärge lõpetage ravimi võtmist enne, kui teie arst soovitab teil seda teha.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kui teie enesetunne halveneb Targretin'i võtmise ajal mingil moel, siis rääkige sellest viivitamatult oma arstile. Mõnikord võib olla vajalik annuse kohandamine või ravi katkestamine. Teie arst annab teile nõu, mida teha.

Naha T-rakulise lümfoomiga patsientidel, kes said soovitatava algannuse kapsleid, esines alljärgnevat kõrvaltoimeid.

Väga sage (mida võib esineda rohkem kui ühel kümnest ravi saavast patsiendist):

leukotsüütide madal hulk veres
kilpnäärme hormoonide madal tase
vererasvade (triglütseriidide ja kolesterooli) taseme kõrgenemine
nahareaktsioonid (sügelus, punetus, ärritus, koorumine)
peavalu, nõrkus, valu

Sage (mida võib esineda kuni ühel kümnest ravi saavast patsiendist):

erütrotsüütide madal hulk veres, suurenenud lümfisõlmed, lümfoomi kulu halvenemine
kilpnäärme häire
maksaensüümide aktiivsuse kõrgenemine, puudulik neerufunktsioon, vere madal
proteiinisaldus, kehakaalu suurenemine
unetus, peapööritus, vähenenud nahatundlikkus
silmade kuivus, kurtus, anormaalne aistingud silmades, muuhulgas ärritus- ja raskustunne
jalgade ja käte paistetus
iiveldus, diarröa, suu kuivus, huulte kuivus, isukaotus, kõhukinnisus, kõhugaasid,
maksafunktsiooni analüüsides kõrvalekalded, oksendamine
naha kuivus, nahahäired, juuste väljalangemine, nahahaavand, akne, naha paksenemine,
nahasõlmed, suurenenud histamine
liigesevalu, luuvalu, lihasvalu
külmavärinad, kõhuvalu, allergiline reaktsioon, infektsioon

Aeg-ajalt (mida võib esineda kuni ühel sajast ravi saavast patsiendist):

verehäired, eosinofiilia, leukotsütoos, lümfotsütoos, purpur, vereliistakute(trombotsüütide) arvu
suurenemine või vähenemine
liigaktiivne kilpnääre
bilirubiini kõrgenenud tase veres, puudulik neerufunktsioon, podagra, vähenenud HDL
kolesterooli kontsentratsioon
erutuvus, tasakaaluhäired, depressioon, naha suurenenud puutetundlikkus, ebanormaalsed
närviaistingud, vertiigo
ebanormaalne nägemine, ähmastunud nägemine, silmalaugude põletik, katarakt, silmavalge
põletik, silma sarvkesta kahjustused, kuulmishäired, vaatevälja kahjustused
paistetus, veritsus, kõrge vererõhk, kiire pulss, nähtav veenide laienemine, veresoonte
laienemine
mao- ja soolestikuhäired, maksapuudulikkus, pankrease põletik

juuste muutused, *herpes simplex*, küünehäired, pustuloosne lööve, seroosne eritis, nahavärvuse muutused
lihasnõrkus
valk uriinis, neerufunktsiooni häire
seljavalu, nahainfektsioon, palavik, parasitaarne infektsioon, laborianalüüside tulemuste kõrvalekalded, limaskesta häire, kasvaja

Harvaesinevad fataalse lõppega kõrvaltoimed on pankrease põletik, aju verejooks ja maksapuudulikkus.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Targretin'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil. Kõlblikkusaeg viitab sellele kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 30 °C. Hoida pudel tihedalt suletuna.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Targretin sisaldab

Iga Targretin'i kapsel sisaldab 75 mg toimeainet beksaroteeni.

Kapslid sisaldavad lisaks veel abiaineid: makrogool, polüsorbaat, povidoon ja butüleeritud hüdroksüanisool.

Kapslikest koosneb želatiinist, sorbitooli eri-glütseriini segust (glütseriin, sorbitool, sorbitooli anhüdriidid (1,4-sorbitaan), mannitool ja vesi), titaandioksiidist (E171) ja trükitindist (SDA 35A alkohol (etanool ja etüülatsetaat), propüleenglükool (E1520), must raudoksiid (E172), polüvinüülatsetaatftalaat, puhastatud vesi, isopropüülalkohol, makrogool 400, 28% ammooniumhüdrokksiid).

Kuidas Targretin välja näeb ja pakendi sisu

Targretin on saadaval suukaudseks kasutamiseks mõeldud pehmekapslitena valgetes plastpudelites, mis sisaldavad 100 kapslit.

Müügiloa hoidja

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

Tootja
Eisai GmbH
Edmund-Rumpler-Straße 3
60549 Frankfurt am Main
Saksamaa

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.