

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## 1. NAZIV LIJEKA

Targretin 75 mg meke kapsule

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kapsula sadrži 75 mg beksarotena.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom: sorbitol

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Meka kapsula.

Gotovo bijela kapsula koja sadrži tekuću suspenziju i otisnutu oznaku "Targretin".

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Targretin je indiciran za liječenje kožnih promjena u odraslih bolesnika s uznapredovalim stadijem kožnog limfoma T-stanica refraktornog na najmanje jedno sistemsko liječenje.

### 4.2 Doziranje i način primjene

Terapiju beksarotenom smiju započeti i provoditi samo liječnici s iskustvom u liječenju bolesnika s kožnim limfomom T-stanica (engl. cutaneous T-cell lymphoma, CTCL).

#### Doziranje

Preporučena početna doza je 300 mg/m<sup>2</sup> na dan. Početna doza izračunava se prema površini tijela na sljedeći način:

**Tablica 1 Preporučena početna doza**

| Razina početne doze (300 mg/m <sup>2</sup> na dan) |                             | Broj Targretin kapsula od 75 mg |
|----------------------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|
| Površina tijela (m <sup>2</sup> )                  | Ukupna dnevna doza (mg/dan) |                                 |
| 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                              |

#### *Smjernice za prilagodbu doze*

Možda će biti potrebno prilagoditi dozu od 300 mg/m<sup>2</sup> na dan na 200 mg/m<sup>2</sup> na dan, a zatim na 100 mg/m<sup>2</sup> na dan ili privremeno obustaviti primjenu, ako to bude potrebno zbog toksičnosti. Kad je toksičnost pod kontrolom, doze se mogu pažljivo ponovno prilagoditi na više razine. Uz odgovarajući klinički nadzor, pojedini bolesnici mogu imati koristi i od doza viših od 300 mg/m<sup>2</sup> na dan. Doze veće od 650 mg/m<sup>2</sup> na dan nisu ispitane u bolesnika s CTCL. U kliničkim ispitivanjima, beksaroten se primjenjivao do 118 tjedana bolesnicima s CTCL. Liječenje treba nastaviti sve dok bolesnik od toga ima koristi.

#### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost beksarotena u djece (u dobi do 18 godina) nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

#### *Stariji bolesnici*

Od ukupnog broja bolesnika s CTCL u kliničkim ispitivanjima, 61% bilo je u dobi od 60 godina ili starije, dok je 30% bilo u dobi od 70 godina ili starije. Općenito nisu bile opažene razlike u sigurnosti primjene između bolesnika u dobi od 70 godina ili starijih i onih mlađih, ali ne može se isključiti veća osjetljivost nekih starijih osoba na beksaroten. U starijih bolesnika treba primijeniti standardnu dozu.

#### *Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega*

Nisu provedena službena ispitivanja u bolesnika s insuficijencijom bubrega. Klinički farmakokinetički podaci pokazuju da je eliminacija beksarotena i njegovih metabolita putem mokraćne manji put izlučivanja beksarotena. U svih ispitanih bolesnika, procijenjeni klirens beksarotena bio je manji od 1 ml/minuti. S obzirom na ograničene podatke, bolesnike s insuficijencijom bubrega potrebno je pažljivo nadzirati dok su na terapiji beksarotenom.

#### Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Targretin kapsule uzimaju se kao jednokratna dnevna doza uz obrok. Kapsule se ne smiju žvakati.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Trudnoća i dojenje.

Žene reproduktivne dobi koje ne koriste učinkovite mjere kontrole začeca.

Pankreatitis u povijesti bolesti.

Nekontrolirana hiperkolesterolemija.

Nekontrolirana hipertrigliceridemija.

Hipervitaminoza A.

Nekontrolirana bolest štitne žlijezde.

Insuficijencija jetre.

Prisutnost sistemske infekcije.

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### *Općenito*

Targretin kapsule treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s poznatom preosjetljivošću na retinoide. Nisu primijećeni klinički slučajevi križne preosjetljivosti. Bolesnici koji primaju beksaroten ne smiju donirati krv za transfuziju. Butilhidroksianizol, sastojak u Targretinu, može prouzročiti nadraženost sluznica pa se stoga kapsule moraju progutati cijele i ne smiju se žvakati.

### *Lipidi*

U kliničkim se ispitivanjima prepoznala povezanost između hiperlipidemije i primjene beksarotena. Lipide u krvi natašte (trigliceride i kolesterol) potrebno je odrediti prije uvođenja terapije beksarotenom te svakih tjedan dana sve dok se ne ustanovi odgovor lipida na beksaroten, što se obično dogodi unutar dva do četiri tjedna, a zatim u vremenskim razmacima od najmanje mjesec dana. Prije terapije beksarotenom, trigliceridi natašte trebaju biti normalni ili normalizirani odgovarajućom intervencijom. Potrebno je na svaki način pokušati zadržati razine triglicerida ispod 4,52 mmol/l da bi se smanjio rizik od kliničkih posljedica. Ako su trigliceridi natašte povišeni ili postanu povišeni tijekom liječenja, preporučuje se uvesti terapiju antilipemicima, a po potrebi i sniziti dozu beksarotena (s 300 mg/m<sup>2</sup> na dan na 200 mg/m<sup>2</sup> na dan, a po potrebi i na 100 mg/m<sup>2</sup> dan) ili prekinuti liječenje. Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazuju da na koncentracije beksarotena nije utjecala istodobna primjena atorvastatina. Međutim, istodobna primjena gemfibrozila rezultirala je znatnim povišenjima koncentracija beksarotena u plazmi pa se stoga ne preporučuje istodobna primjena gemfibrozila i beksarotena (vidjeti dio 4.5). Povišenja serumskog kolesterola treba liječiti sukladno važećoj medicinskoj praksi.

### *Pankreatitis*

U kliničkim je ispitivanjima zabilježen akutni pankreatitis povezan s povišenim razinama triglicerida u serumu natašte. Bolesnici s CTCL-om koji imaju čimbenike rizika za pankreatitis (npr. prethodne epizode pankreatitisa, nekontroliranu hiperlipidemiju, prekomjerno konzumiranje alkohola, nekontroliran dijabetes melitus, bolest žučnih puteva i uzimanje lijekova za koje se zna da povećavaju razine triglicerida ili da su povezani s toksičnošću za gušteraču) ne smiju biti liječeni beksarotenom, osim ako je moguća korist veća od rizika.

### *Poremećaji nalaza jetrenih pretraga*

Zabilježeno je povišenje vrijednosti jetrenih proba povezano s primjenom beksarotena. Na temelju podataka iz kliničkih ispitivanja koja su u tijeku, povišene vrijednosti jetrenih proba povukle bi se u roku od jednog mjeseca u 80% bolesnika nakon sniženja doze ili prekida terapije. Potrebno je dobiti rezultate jetrenih proba na početku, a zatim ih pratiti svakog tjedna tijekom prvog mjeseca liječenja, a potom jedanput mjesečno. Potrebno je razmotriti privremeni ili trajni prekid primjene beksarotena ako rezultati pretraga dosegnu vrijednosti koje su povišene više od tri puta iznad gornje granice normale za SGOT/AST, SGPT/ALT ili bilirubin.

### *Promjene rezultata pretraga štitne žlijezde*

Promjene rezultata pretraga štitne žlijezde opažene su u bolesnika koji su primali beksaroten, najčešće kao reverzibilno sniženje hormona štitne žlijezde (razine ukupnog tiroksina [ukupni T<sub>4</sub>]) i hormona koji stimulira štitnu žlijezdu (TSH). Potrebno je napraviti pretrage funkcije štitne žlijezde na početku, a potom ih pratiti barem jedanput mjesečno tijekom liječenja i u slučaju indikacije u obliku pojave simptoma sukladnih hipotireoidizmu. Bolesnici sa simptomatskim hipotireoidizmom na terapiji beksarotenom liječeni su nadomjescima hormona štitne žlijezde uz povlačenje simptoma.

### *Leukopenija*

U kliničkim je ispitivanjima zabilježena leukopenija povezana s terapijom beksarotenom. Većina slučajeva riješila se nakon sniženja doze ili prekida liječenja. Broj bijelih krvnih stanica uz diferencijalnu krvnu sliku treba odrediti na početku, svakog tjedna tijekom prvog mjeseca liječenja, a potom jedanput mjesečno.

### *Anemija*

U kliničkim je ispitivanjima zabilježena anemija povezana s terapijom beksarotenom. Hemoglobin treba odrediti na početku, svakog tjedna tijekom prvog mjeseca, a potom jedanput mjesečno. Sniženja hemoglobina treba liječiti sukladno važećoj medicinskoj praksi.

### *Psihijatrijski poremećaji*

U bolesnika liječenih sistemskim retinoidima, uključujući beksaroten, prijavljeni su slučajevi depresije, pogoršanja depresije, anksioznosti i promjene raspoloženja. Potreban je poseban oprez u bolesnika s depresijom u anamnezi. Bolesnike treba nadzirati kako bi se uočili mogući znakovi depresije te ih prema potrebi uputiti na odgovarajuće liječenje. Poželjno je s navedenim problemima upoznati obitelj ili prijatelje kako bi oni mogli uočiti pogoršanje psihičkog zdravlja.

### *Zamućenje leće*

Nakon liječenja beksarotenom, opaženo je da su neki bolesnici imali prethodno neprimijećena zamućenja leće ili promjene već postojećih zamućenja leće koje nisu bile povezane s trajanjem liječenja ili razinom doze kojoj su bili izloženi. S obzirom na visoku prevalenciju i prirodnu stopu stvaranja katarakte u populaciji starijih bolesnika zastupljenih u kliničkim ispitivanjima, nije bilo vidljive povezanosti između incidencije nastanka zamućenja leće i primjene beksarotena. Međutim, nastanak zamućenja leće kao nuspojave dugotrajnog liječenja beksarotenom u ljudi nije isključen. Svakog bolesnika liječenog beksarotenom koji opazi poteškoće s vidom treba primjereno oftalmološki pregledati.

### *Nadoknada vitamina A*

Zbog odnosa beksarotena i vitamina A, bolesnicima treba savjetovati da ograniče nadoknadu vitamina A na  $\leq 15\,000$  IU na dan kako bi izbjegli moguće aditivne toksične učinke.

### *Bolesnici s dijabetesom melitusom*

Potreban je oprez kad se beksaroten primjenjuje u bolesnika koji uzimaju inzulin, sredstva za pojačavanje lučenja inzulina (npr. sulfonilureje) ili povećanje osjetljivosti na inzulin (npr. tiazolidindioni). Na temelju poznatog mehanizma djelovanja, beksaroten može potencijalno pojačati djelovanje ovih lijekova, što može rezultirati hipoglikemijom. Nije zabilježen nijedan slučaj hipoglikemije povezane s primjenom beksarotena kao monoterapije.

### *Fotoosjetljivost*

Primjena nekih retinoida povezana je s fotoosjetljivošću. Bolesnicima treba savjetovati da smanje izlaganje sunčevom svjetlu i izbjegavaju svjetiljke za sunčanje za vrijeme terapije beksarotenom, jer podaci *in vitro* pokazuju da beksaroten može imati potencijalno fotosenzibilizirajući učinak.

### *Oralni kontraceptivi*

Beksaroten može potencijalno inducirati metaboličke enzime i tako teoretski smanjiti djelotvornost estrogensko-progestagenske kontracepcije. Stoga, ako se planira liječenje beksarotenom u žena reproduktivne dobi, potreban je i pouzdan, nehormonski oblik kontracepcije, zato što beksaroten pripada terapijskoj skupini s visokim rizikom od uzrokovanja malformacija u ljudi.

### Pedijatrijska populacija

Targetin se ne preporučuje u djece (u dobi do 18 godina).

Targetin sadrži malu količinu sorbitola; stoga bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze ne smiju uzimati ovaj lijek.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

### *Učinci drugih tvari na beksaroten*

Nisu provedena službena ispitivanja procjene interakcija s beksarotenom. Na temelju oksidativnog metabolizma beksarotena putem citokroma P450 3A4 (CYP3A4), istodobna primjena s drugim supstratima CYP3A4 kao što su ketokonazol, itrakonazol, inhibitori proteaze, klaritromicin i eritromicin, može teoretski dovesti do povećanja koncentracije beksarotena u plazmi. Nadalje, istodobna primjena s induktorima CYP3A4 kao što su rifampicin, fenitoin,

deksametazon ili fenobarbital može teoretski uzrokovati smanjenje koncentracija beksarotena u plazmi.

Savjetuje se oprez u slučaju kombinacije sa supstratima CYP3A4 koji imaju uzak terapijski raspon, tj. imunosupresivima (ciklosporinom, takrolimusom, sirolimusom) kao i citotoksičnim lijekovima koje metabolizira CYP3A4, tj. ciklofosfamidom, etoposidom, finasteridom, ifosfamidom, tamoksifenom i vinka alkaloidima.

Populacijska analiza koncentracije beksarotena u plazmi u bolesnika s CTCL-om pokazala je da istodobna primjena gemfibrozila dovodi do znatnog povećanja koncentracija beksarotena u plazmi. Mehanizam ove interakcije nije poznat. Istodobna primjena atorvastatina ili levotiroksina nije utjecala na koncentracije beksarotena u sličnim uvjetima. Ne preporučuje se istodobna primjena gemfibrozila s beksarotenom.

#### *Učinci beksarotena na druge tvari*

Postoje pokazatelji da beksaroten može inducirati CYP3A4. Stoga ponovljena primjena beksarotena može rezultirati autoindukcijom njegovog vlastitog metabolizma te, osobito pri razinama doza višima od 300 mg/m<sup>2</sup> na dan, povećati brzinu metabolizma i smanjiti koncentracije u plazmi drugih tvari koje metabolizira citokrom P450 3A4, kao što je tamoksifen. Na primjer, beksaroten može smanjiti djelotvornost oralnih kontraceptiva (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).

Beksaroten može potencijalno pojačati djelovanje inzulina, lijekova koji pojačavaju lučenje inzulina (npr. sulfonilureje) ili lijekova koji povećavaju osjetljivost na inzulin (npr. tiazolidindioni) što rezultira hipoglikemijom (vidjeti dio 4.4).

#### *Interakcije s laboratorijskim pretragama*

Vrijednosti testa CA125 u bolesnica s karcinomom jajnika mogu biti izražene kod terapije beksarotenom.

#### *Interakcije s hranom*

U svim kliničkim ispitivanjima, bolesnici su dobili uputu da uzimaju Targretin kapsule uz obrok ili neposredno nakon obroka. U jednom kliničkom ispitivanju, AUC i C<sub>max</sub> vrijednosti beksarotena u plazmi bile su znatno više nakon primjene obroka koji je sadržavao masti od onih nakon primjene otopine glukoze. Budući da se podaci o sigurnosti i djelotvornosti iz kliničkih ispitivanja temelje na primjeni s hranom, preporučuje se primjenjivati Targretin kapsule s hranom.

Na temelju oksidativnog metabolizma beksarotena putem citokroma P450 3A4, sok od grejpa može teoretski dovesti do povećanja koncentracije beksarotena u plazmi.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primjeni beksarotena u trudnica. Ispitivanja u životinja pokazala su reproduktivnu toksičnost. Na temelju usporedbe izloženosti životinja i bolesnika beksarotenu, nije dokazano da postoji granica sigurnosti u pogledu teratogenosti kod ljudi (vidjeti dio 5.3). Beksaroten je kontraindiciran u trudnoći (vidjeti dio 4.3).

Ako se ovaj lijek nehotično primijeni tijekom trudnoće ili ako bolesnica zatrudni za vrijeme uzimanja ovog lijeka, bolesnicu treba obavijestiti o mogućem riziku za fetus.

### Kontracepcija u muškaraca i žena

Žene reproduktivne dobi moraju primjenjivati odgovarajuće mjere kontrole začeća kad uzimaju beksaroten. Osjetljiv test na trudnoću (npr. određivanje beta-humanog korionskog

gonadotropina, beta-HCG, u serumu) treba biti negativan unutar jednog tjedna prije terapije beksarotenom. Nužno je koristiti učinkovitu kontracepciju od vremena negativnog rezultata testa na trudnoću pa tijekom početka terapije, njezina trajanja i najmanje jedan mjesec nakon prestanka terapije. Kadgod je potrebna kontracepcija, preporučuje se istodobno primjenjivati dva pouzdana oblika kontracepcije. Beksaroten može potencijalno inducirati metaboličke enzime i tako teoretski smanjiti djelotvornost estrogensko-progestagenske kontracepcije (vidjeti dio 4.5). Stoga, ako se planira liječenje beksarotenom u žene reproduktivne dobi, preporučuje se i pouzdana, nehormonska metoda kontracepcije. Bolesnici muškog spola čije su spolne partnerice trudne, možda su trudne ili bi mogle zatrudnjeti moraju koristiti kondome tijekom spolnih odnosa za vrijeme uzimanja beksarotena i najmanje jedan mjesec nakon posljednje doze.

#### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se beksaroten u majčino mlijeko u ljudi. Beksaroten se ne smije primjenjivati u dojlja.

#### Plodnost

Nema podataka za ljude o učinku beksarotena na plodnost. U mužjaka pasa, zabilježeni su neki učinci (vidjeti dio 5.3). Učinci na plodnost ne mogu se isključiti.

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Nisu provedena ispitivanja utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, u bolesnika koji uzimaju Targretin zabilježeni su omaglica i poteškoće s vidom. Bolesnici koji osjete omaglicu ili poteškoće s vidom tijekom terapije ne smiju upravljati vozilima niti raditi sa strojevima.

### **4.8 Nuspojave**

#### Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost beksarotena ispitana je u kliničkim ispitivanjima u 193 bolesnika s CTCL-om koji su primali beksaroten do najviše 118 tjedana i u 420 onkoloških bolesnika bez CTCL-a u drugim ispitivanjima.

U 109 bolesnika s CTCL-om liječenih preporučenom početnom dozom od 300 mg/m<sup>2</sup> na dan, najčešće zabilježene nuspojave Targretina bile su hiperlipemija ((primarno povišeni trigliceridi) 74%), hipotiroidizam (29%), hiperkolesterolemija (28%), glavobolja (27%), leukopenija (20%), pruritus (20%), astenija (19%), osip (16%), ekfolijativni dermatitis (15%) i bol (12%).

#### Tablični popis nuspojava

Sljedeće nuspojave povezane s Targretinom bile su zabilježene tijekom kliničkih ispitivanja u bolesnika s CTCL (N=109) liječenih preporučenom početnom dozom od 300 mg/m<sup>2</sup> na dan. Učestalosti nuspojava kategorizirane su kao vrlo često (>1/10), često (>1/100, <1/10), manje često (>1/1000, <1/100), rijetko (>1/10 000, <1/1000) i vrlo rijetko (<1/10 000).

Unutar svake skupine po učestalosti, nuspojave su prikazane redoslijedom prema sve manjoj ozbiljnosti.

**Tablica 2 Nuspojave zabilježene u bolesnika u kliničkim ispitivanjima**

| Klasifikacija organskih sustava (MedDRA terminologija) | Vrlo često                          | Često                                                                                                                                                                                                       | Manje često                                                                                                                                                                                                                                 |
|--------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>               | leukopenija                         | reakcija slična limfomu, limfadenopatija, hipokromna anemija <sup>1,2,3</sup>                                                                                                                               | krvna diskrazija, purpura, poremećaj koagulacije, produljeno vrijeme koagulacije <sup>2,3</sup> , anemija <sup>1</sup> , trombocitopenija <sup>3</sup> , trombocitemija, eozinofilija <sup>1</sup> , leukocitoza <sup>2</sup> , limfocitoza |
| <b>Endokrini poremećaji</b>                            | hipotiroidizam                      | poremećaj štitne žlijezde                                                                                                                                                                                   | hipertiroidizam                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>               | hiperlipemija, hiperkolesterolemija | povećanje tjelesne težine, povišen SGOT, povišen SGPT, povišena laktat dehidrogenaza, povišen kreatinin, hipoproteinemija                                                                                   | ulozi, bilirubinemija <sup>1,3</sup> , povišen BUN <sup>1</sup> , sniženi lipoproteini visoke gustoće                                                                                                                                       |
| <b>Poremećaji živčanog sustava</b>                     |                                     | omaglica, hipestezija, nesanica                                                                                                                                                                             | ataksija, neuropatija, vrtoglavica, hiperestezijska depresija <sup>1,2,3</sup> , agitiranost                                                                                                                                                |
| <b>Poremećaji oka</b>                                  |                                     | suhoća očiju, poremećaj očiju                                                                                                                                                                               | posebni oblik katarakte <sup>1,2,3</sup> , ambliopija <sup>3</sup> , ispad vidnog polja, lezija rožnice, abnormalni vid <sup>1,2,3</sup> , blefaritis, konjunktivitis <sup>3</sup>                                                          |
| <b>Poremećaji uha i labirinta</b>                      |                                     | gluhoća                                                                                                                                                                                                     | poremećaj uha                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Srčani poremećaji</b>                               |                                     |                                                                                                                                                                                                             | tahikardija                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Krvožilni poremećaji</b>                            |                                     | periferni edemi                                                                                                                                                                                             | krvarenje, hipertenzija, edemi <sup>3</sup> , vazodilatacija <sup>1,2,3</sup> , varikozne vene                                                                                                                                              |
| <b>Poremećaji probavnog sustava</b>                    |                                     | povraćanje, proljev <sup>1,3</sup> , mučnina <sup>3</sup> , anoreksija <sup>1</sup> , abnormalni rezultati jetrenih pretraga, heilitis <sup>2</sup> , suha usta <sup>2,3</sup> , konstipacija, flatulencija | pankreatitis <sup>1,3</sup> , zatajenje jetre, probavni poremećaj <sup>1</sup>                                                                                                                                                              |

| <b>Klasifikacija organskih sustava</b><br>(MedDRA terminologija) | <b>Vrlo često</b>                         | <b>Često</b>                                                                                                                      | <b>Manje često</b>                                                                                                                                                           |
|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>                         | eksfolijativni dermatitis, pruritus, osip | kožni ulkus, alopecija <sup>1</sup> , hipertrofija kože, kožni čvorić, akne, znojenje, suha koža <sup>2,3</sup> , kožni poremećaj | serozna eksudacija <sup>1</sup> , herpes simpleks, pustulozni osip, promjena boje kože <sup>3</sup> , poremećaj kose <sup>1</sup> , poremećaj noktiju <sup>1,3</sup>         |
| <b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>      |                                           | bol u kostima, artralgiya, mialgiya                                                                                               | miastenija <sup>1</sup>                                                                                                                                                      |
| <b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>                    |                                           |                                                                                                                                   | albuminurija <sup>1,3</sup> , abnormalna funkcija bubrega                                                                                                                    |
| <b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>             | bol, glavobolja, astenija                 | alergijska reakcija, infekcija, zimice <sup>1</sup> , abdominalna bol, promijenjena razina hormona <sup>1</sup>                   | novotvorina, vrućica <sup>1,2,3</sup> , celulitis, parazitarne infekcije, poremećaj sluznica <sup>3</sup> , bol u leđima <sup>1,2,3</sup> , abnormalni laboratorijski nalazi |

- 1: nuspojave zabilježene s povećanom učestalošću kad se beksaroten primjenjivao u dozi >300 mg/m<sup>2</sup> na dan.
- 2: nuspojave zabilježene s povećanom učestalošću kad se beksaroten primjenjivao u dozi od 300 mg/m<sup>2</sup> na dan u onkoloških bolesnika bez CTCL-a.
- 3: nuspojave zabilježene s povećanom učestalošću kad se beksaroten primjenjivao u dozi >300 mg/m<sup>2</sup> na dan (u usporedbi s primjenom doze od 300 mg/m<sup>2</sup> na dan bolesnicima s CTCL-om) u onkoloških bolesnika bez CTCL-a.

**Dodatne nuspojave opažene kod primjene doza izvan preporučenih razina i indikacije (tj. primijenjenih kod CTCL-a u početnoj dozi od >300 mg/m<sup>2</sup> na dan ili onkoloških indikacija bez CTCL-a):**

#### Novoopazene nuspojave

ekhimoze, petehije, abnormalne bijele krvne stanice, sniženi tromboplastin, abnormalni eritrociti, dehidracija, povišen gonadotropni luteinizirajući hormon, gubitak na tjelesnoj težini, povišena alkalna fosfataza, povišena kreatinin fosfokinaza, povišena lipaza, hiperkalcemija, migrena, periferni neuritis, parestezija, hipertoniya, konfuzija, anksioznost, emocionalna labilnost, somnolencija, smanjeni libido, nervoza, noćna sljepoća, nistagmus, poremećaj suzenja, tinitus, promjene osjeta okusa, bol u prsištu, aritmija, poremećaj perifernih krvnih žila, generalizirani edemi, hemoptiza, dispneja, pojačan kašalj, sinusitis, faringitis, disfagija, ulceracije u ustima, oralna monilijaza, stomatitis, dispepsija, žeđ, abnormalne stolice, podrigivanje, vezikulo-bulozni osip, makulopapularni osip, grčevi u nogama, hematurija, sindrom gripe, bol u zdjelici i neugodan tjelesni miris.

Jednokratna opažanja: bilo je zabilježeno i sljedeće: depresija koštane srži, snižen protrombin, snižen gonadotropni luteinizirajući hormon, povišena amilaza, hiponatremija, hipokalemija, hiperuricemija, hipokolesterolemija, hipolipemija, hipomagnezemija, abnormalni hod, stupor, cirkumoralna parestezija, abnormalno razmišljanje, bol u oku, hipovolemija, subduralni hematoma, kongestivno zatajenje srca, palpitacije, epistaksa, krvožilna anomalija, krvožilni poremećaj, bljedoća, upala pluća, respiratorni poremećaj, poremećaj pluća, poremećaj pleure, kolecistitis, oštećenje jetre, žutica, kolestatska žutica, melena, povraćanje, laringizam, tenezmi, rinitis, pojačan apetit, gingivitis, herpes zoster, psorijaza, furunkuloza, kontaktni dermatitis,

seboreja, lihenoidni dermatitis, artritis, poremećaj zglobova, urinarna retencija, poremećaj mokrenja, poliurija, nokturija, impotencija, abnormalnost mokraće, povećanje grudi, karcinom, fotosenzitivna reakcija, edem lica, malaksalost, virusna infekcija, povećanje abdomena.

Većina nuspojava bila je zabilježena većom incidencijom pri dozama većima od 300 mg/m<sup>2</sup> na dan. Općenito, ove su se nuspojave povukle bez posljedica na sniženje doze ili prekid liječenja. Međutim, u 810 bolesnika liječenih beksarotenom, uključujući one bez zloćudne bolesti, zabilježene su tri ozbiljne nuspojave sa smrtnim ishodom (akutni pankreatitis, subduralni hematoma i zatajenje jetre). Od njih je zatajenje jetre, za koje se kasnije ustanovilo da nije bilo povezano s beksarotenom, bila jedina koja se dogodila u bolesnika s CTCL-om.

Hipotiroidizam općenito nastaje 4-8 tjedana nakon početka terapije. Može biti asimptomatski i odgovara na liječenje tiroksinom te se povlači nakon prestanka liječenja.

Beksaroten ima različit profil nuspojava od drugih peroralnih retinoida koji nisu selektivni za retinoidni X receptor (RXR). Zahvaljujući primarno svojem vezanju za RXR, manja je vjerojatnost da će beksaroten prouzročiti toksične učinke na sluznice, nokte i kosu; artralgijsku i mialgijsku, koje su često zabilježene uz tvari koja se vežu za receptore retinoidne kiseline (RAR).

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

## **4.9 Predoziranje**

Nema zabilježenog kliničkog iskustva s predoziranjem lijekom Targretin. Svako predoziranje treba liječiti potpornom skrbi prema znakovima i simptomima koje bolesnik pokazuje.

Doze beksarotena do 1000 mg/m<sup>2</sup> na dan primijenjene su u kliničkim ispitivanjima bez akutnih toksičnih učinaka. Štakori su podnosili jednokratne doze od 1500 mg/kg (9000 mg/m<sup>2</sup>), a psi od 720 mg/kg (14 400 mg/m<sup>2</sup>) bez značajne toksičnosti.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Ostali antineoplastici, ATK oznaka: L01XF03

#### Mehanizam djelovanja

Beksaroten je sintetski spoj koji iskazuje svoje biološko djelovanje kroz selektivno vezanje i aktivaciju tri RXR-ova:  $\alpha$ ,  $\beta$ , i  $\gamma$ . Nakon aktivacije, ovi receptori funkcioniraju kao transkripcijski proteini koji reguliraju procese kao što su stanična diferencijacija i proliferacija, apoptoza i inzulinska senzibilizacija. Sposobnost RXR-ova da oblikuju heterodimere s raznim srodnim receptorima koji su važni za funkciju i fiziologiju stanice pokazuje da je biološko djelovanje beksarotena raznolikije od biološkog djelovanja spojeva koji aktiviraju RAR-ove.

*In vitro*, beksaroten inhibira rast tumorskih staničnih linija koje potječu od hematopoetskih i skvamoznih stanica. *In vivo*, beksaroten uzrokuje regresiju tumora u nekih životinjskih modela i sprječava indukciju tumora u drugih. Međutim, točan mehanizam djelovanja beksarotena u liječenju kožnog limfoma T-stanica (CTCL) nije poznat.

## Klinički rezultati

Beksaroten kapsule bile su procijenjene u kliničkim ispitivanjima u 193 bolesnika s CTCL od kojih je 93 imalo uznapredovali stadij bolesti otporan na prethodnu sistemsku terapiju. Kod 61 bolesnika liječenih početnom dozom od 300 mg/m<sup>2</sup> na dan, ukupna stopa odgovora, prema općoj procjeni liječnika, iznosila je 51% (31/61) uz stopu potpunog kliničkog odgovora od 3%. Odgovori su također bili određeni prema kompozitnom broju bodova za pet kliničkih znakova (veličina površine, eritem, odignuće plaka, ljuskanje i hipo/hiperpigmentacija), koji su također uzeli u obzir sve druge manifestacije CTCL-a izvan kože. Ukupna stopa odgovora prema ovoj kompozitnoj ocjeni iznosila je 31% (19/61) uz stopu potpunog kliničkog odgovora od 7% (4/61).

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

*Apsorpcija/proporcionalnost doze:* Farmakokinetika je bila linearna do doze od 650 mg/m<sup>2</sup>. Vrijednosti poluvijeka eliminacije općenito su se kretale između jedan i tri sata. Nakon ponovljene primjene doze jedanput dnevno u veličini od  $\geq 230$  mg/m<sup>2</sup>, C<sub>max</sub> i AUC u nekih su bolesnika bile manje od onih nakon jednokratne doze. Nije bilo opaženih dokaza produljenog nakupljanja. Na razini preporučene početne dnevne doze (300 mg/m<sup>2</sup>), farmakokinetički parametri beksarotena nakon jednokratne primjene i ponovljene dnevne doze bili su slični.

### Distribucija

*Vežanje za proteine/distribucija:* Beksaroten se u visokom postotku veže (>99%) za proteine plazme. Nije procijenjeno u kojoj mjeri organi i tkiva preuzimaju beksaroten.

### Biotransformacija

*Metabolizam:* Metaboliti beksarotena u plazmi uključuju 6- i 7-hidroksi-beksaroten i 6- i 7-okso-beksaroten. *In vitro* ispitivanja ukazuju na glukuronidaciju kao metabolički put te da je citokrom P450 3A4 glavni izoenzim citokroma P450 odgovoran za stvaranje oksidativnih metabolita. Na temelju vezanja *in vitro* i profila aktivacije retinoidnih receptora metabolita te na temelju relativnih količina pojedinih metabolita u plazmi, ti metaboliti malo utječu na farmakološki profil aktivacije retinoidnih receptora beksarotenom.

### Eliminacija

*Izlučivanje:* Niti beksaroten niti njegovi metaboliti ne izlučuju se mokraćom u nekim zamjetnim količinama. Procijenjeni bubrežni klirens beksarotena iznosi manje od 1 ml/minuti. Bubrežno izlučivanje nije značajan put eliminacije beksarotena.

### *Farmakokinetika u posebnih populacija*

*Dob:* Na temelju populacijske farmakokinetičke analize podataka prikupljenih u 232 bolesnika u dobi od  $\geq 65$  godina i 343 bolesnika u dobi od  $< 65$  godina, dob nema statistički značajan učinak na farmakokinetiku beksarotena.

*Tjelesna težina i spol:* Na temelju populacijske farmakokinetičke analize podataka prikupljenih u 614 bolesnika tjelesne težine u rasponu od 26 do 145 kg, prividni klirens beksarotena povećava se s povećanjem tjelesne težine. Spol nema statistički značajan učinak na farmakokinetiku beksarotena.

*Rasa:* Na temelju populacijske farmakokinetičke analize podataka za 540 bijelaca i 44 crnca, bijelci i crnci imaju sličnu farmakokinetiku beksarotena. Nema dovoljno podataka da bi se mogle procijeniti razlike u farmakokinetici beksarotena kod drugih rasa.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Beksaroten nije genotoksičan. Ispitivanja kancerogenosti nisu provedena. Ispitivanja učinaka na plodnost nisu provedena; međutim, u spolno nezrelih mužjaka pasa opažene su reverzibilna aspermatogeneza (28-dnevno ispitivanje) i testikularna degeneracija (91-dnevno ispitivanje). Kad se beksaroten primjenjivao šest mjeseci spolno zrelim psima, nisu bili opaženi učinci na testise. Učinci na plodnost ne mogu se isključiti. Beksaroten je, kao i većina retinoida, bio teratogen i embriotoksičan u životinjskih ispitnih vrsta pri sistemskoj izloženosti koja se klinički može postići u ljudi. Ireverzibilna katarakta koja zahvaća stražnju stranu leće nastala je u štakora i pasa liječenih beksarotenom pri sistemskoj izloženosti koja se može postići u ljudi. Etiologija ovog nalaza nije poznata. Nuspojava dugotrajnog liječenja beksarotenom na stvaranje katarakte u ljudi nije isključena.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Sadržaj kapsule:

makrogol  
polisorbat  
povidon  
butilhidroksianizol

#### Ovojnica kapsule:

želatina  
smjesa sorbitola i glicerola (glicerol, sorbitol, sorbitol bezvodni (1,4-sorbitan), manitol i voda);  
titanijev dioksid (E171)  
tinta za označavanje (SDA 35A alkohol (etanol & etilacetat), propilenglikol (E1520), željezov oksid, crni (E172), poli(vinilacetat)ftalat, pročišćena voda, izopropilni alkohol, makrogol 400, amonijev hidroksid 28%)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

3 godine

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.  
Bočicu čuvati čvrsto zatvorenu.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Bočice od polietilena visoke gustoće sa sigurnosnim zatvaračem za djecu koje sadrže 100 kapsula.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.  
Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

**7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/01/178/001

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 29. ožujka 2001.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 24. travnja 2006.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

**A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

**B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

**C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

- **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Nositelj odobrenja će periodička izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek podnositi u skladu s referentnim popisom datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107(c) stavkom 7 Direktive 2001/83/EZ i objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

**D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nije primjenjivo.

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU**

**TEKST NA KUTIJI I TEKST NA NALJEPNICI BOČICE**

**1. NAZIV LIJEKA**

Targretin 75 mg meke kapsule  
beksaroten

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna kapsula sadrži 75 mg beksarotena.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži sorbitol. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

100 mekih kapsula

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Primjena kroz usta.  
Kapsule treba progutati cijele.  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.  
Bočicu čuvati čvrsto zatvorenu.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U  
PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

EU/1/01/178/001

**13. BROJ SERIJE**

Broj serije

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Targretin 75 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## **Uputa o lijeku: Informacija za korisnika**

### **TARGRETIN 75 mg meke kapsule beksaroten**

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### **Što se nalazi u ovoj uputi**

1. Što je Targretin i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Targretin
3. Kako uzimati Targretin
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Targretin
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### **1. Što je Targretin i za što se koristi**

Djelatna tvar u Targretinu, beksaroten, pripada skupini lijekova koji se zovu retinoidi i slični su vitaminu A.

Targretin kapsule uzimaju bolesnici s kožnim limfomom T-stanica u uznapredovalom stadiju, čija bolest nije reagirala na druge terapije. Kožni limfom T-stanica je stanje u kojem određene stanice limfnog sustava u tijelu, koje se zovu T-limfociti, postanu stanice raka i zahvate kožu.

#### **2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Targretin**

##### **Nemojte uzimati Targretin:**

- ako ste alergični na beksaroten ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- ako ste trudni ili dojite ili ako možete zatrudnjeti, a ne koristite učinkovite mjere kontrole začeća.
- ako ste bolovali od pankreatitisa, imate povišene lipide (masnoće u krvi) koje ne kontrolirate (visok kolesterol u krvi ili visoke trigliceride u krvi), imate stanje koje se zove hipervitaminoza A, nekontroliranu bolest štitne žlijezde, oslabljenu funkciju jetre ili prisutnu sistemsku infekciju.

##### **Upozorenja i mjere opreza**

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete Targretin

- ako imate dokazanu preosjetljivost na retinoide (povezane s vitaminom A), bolujete od jetrene bolesti, imate visoke lipide u krvi ili uzimate lijekove koji mogu uzrokovati povišenje lipida u krvi, imate nekontroliranu šećernu bolest (dijabetes), imali ste bolest žučnog mjehura ili žučnih puteva ili konzumirate prekomjerne količine alkohola.
- ako ste ikada imali psihičkih tegoba, uključujući depresiju, sklonost agresiji ili promjene raspoloženja. Naime, Targretin može utjecati na raspoloženje.

Možda će Vam biti potrebno izmjeriti lipide u krvi natašte prije početka terapije i u tjednim razmacima nakon toga, a potom svakog mjeseca dok uzimate ovaj lijek.

Krvne pretrage za procjenu funkcije jetre i štitne žlijezde i za praćenje crvene i bijele krvne slike napraviti će se prije nego što započne terapija, a nadzirat će se i tijekom terapije.

Ako osjetite poteškoće s vidom dok uzimate ovaj lijek, možda će biti potrebno povremeno napraviti pregled očiju.

Izlaganje sunčevom svjetlu svedite na najmanju moguću mjeru i izbjegavajte izlaganje svjetiljkama za sunčanje.

Nemojte uzimati više od 15 000 međunarodnih jedinica (engl. *International Units*, IU) nadomjeska vitamina A na dan tijekom liječenja.

#### **Psihičke tegobe**

Budući da sami možda nećete primijetiti promjene raspoloženja i ponašanja, vrlo je važno da kažete prijateljima i obitelji da bi ovaj lijek mogao utjecati na Vaše raspoloženje i ponašanje. Oni bi mogli primijetiti te promjene i pomoći Vam da prepoznate tegobe o kojima trebate razgovarati s liječnikom.

#### **Djeca i adolescenti**

Targretin kapsule ne smiju se primjenjivati u djece i adolescenata.

#### **Drugi lijekovi i Targretin**

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, kao što su

- ketokonazol i itrakonazol (primjenjuju se protiv gljivičnih infekcija),
- eritromicin, klaritromicin i rifampicin (primjenjuju se protiv bakterijskih infekcija),
- fenitoin i fenobarbital (primjenjuju se protiv napadaja),
- gemfibrozil (primjenjuje se za sniženje povišenih razina masnoća u krvi kao što su trigliceridi i kolesterol),
- nadomjesci vitamina A, inhibitori proteaze (primjenjuju se protiv virusnih infekcija),
- tamoksifen (primjenjuje se protiv nekih oblika raka),
- deksametazon (primjenjuje se kod upalnih stanja),
- inzulin, lijekovi koji pojačavaju lučenje inzulina ili lijekovi koji povećavaju osjetljivost na inzulin (primjenjuju se kod šećerne bolesti).

To je važno jer primjena više od jednog lijeka istodobno može pojačati ili oslabiti učinke ovih lijekova.

#### **Targretin s hranom i pićem**

Targretin treba uzimati s hranom (pogledajte dio 3). Ako redovito konzumirate grejp ili sok od grejpa, molimo da potražite savjet liječnika, jer to može promijeniti odgovor Vašeg organizma na terapiju Targretinom.

#### **Trudnoća i dojenje**

Targretin može biti štetan za fetus u razvoju. NEMOJTE uzimati Targretin ako ste trudni ili dojite. Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Ako možete zatrudnjeti, morate napraviti test na trudnoću unutar tjedan dana prije početka terapije radi potvrde da niste trudni. Morate neprekidno koristiti učinkovitu kontracepciju (metodu kontrole začeca) počevši mjesec dana prije početka terapije pa sve do mjesec dana

nakon prestanka uzimanja Targretina. Preporučuje se primjena dva pouzdana oblika kontracepcije istodobno. Ako uzimate hormonsku kontracepciju (na primjer, tablete za kontrolu začeca), trebate o tome razgovarati s Vašim liječnikom.

Ako ste muškarac i Vaša je partnerica trudna ili može zatrudnjeti, morate upotrebljavati kondome tijekom spolnog odnosa dok uzimate beksaroten te tijekom najmanje mjesec dana nakon posljednje doze.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Nije poznato utječe li Targretin na Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima. Ako osjetite omaglicu ili tegobe s vidom tijekom terapije, nemojte upravljati vozilima niti raditi sa strojevima.

### **Targretin sadrži sorbitol i butilhidroksianizol**

Targretin sadrži malu količinu sorbitola (vrsta šećera). Ako ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije nego što uzmete ovaj lijek.

Butilhidroksianizol može prouzročiti nadraženost sluznica pa se stoga kapsule moraju progutati cijele i bez žvakanja.

## **3. Kako uzimati Targretin**

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je to rekao Vaš liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Liječnik će Vam propisati prikladnu dozu.

Preporučena doza općenito iznosi 4 do 10 kapsula koje treba uzeti jedanput na dan. Uzmite propisan broj kapsula svakog dana u isto vrijeme uz obrok. Kapsule se mogu uzeti neposredno prije, tijekom ili neposredno poslije obroka, po želji. Kapsule se moraju progutati cijele i bez žvakanja.

### **Koliko dugo trebate uzimati Targretin**

Iako u nekih bolesnika nastupi poboljšanje u prvih nekoliko tjedana, većini je bolesnika potrebno nekoliko mjeseci liječenja ili dulje do poboljšanja.

### **Ako uzmete više Targretin nego što ste trebali**

Ako ste uzeli više od propisane doze Targretin, morate se obratiti liječniku.

### **Ako ste zaboravili uzeti Targretin**

Ako zaboravite uzeti jednu dozu, uzmite svoju dnevnu dozu sa sljedećim obrokom istog dana, zatim uzmite svoju uobičajenu dozu kao i obično, sljedećeg dana. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu od prethodnog dana.

### **Ako prestanete uzimati Targretin**

Vaš liječnik treba odrediti koliko dugo ćete uzimati Targretin i kada se može prestati s liječenjem. Nemojte prestati uzimati svoj lijek sve dok Vam to ne savjetuje liječnik.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

## **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Obavijestite svog liječnika čim prije ako osjetite ikakvo pogoršanje stanja dok uzimate Targretin. Ponekad je neophodno prilagoditi dozu ili prekinuti liječenje. Liječnik će Vam savjetovati što da učinite.

Sljedeće nuspojave bile su zabilježene u bolesnika s kožnim limfomom T stanica koji su bili liječeni preporučenom početnom dozom kapsula.

Vrlo često (mogu nastati u više od 1 na 10 liječenih bolesnika):

Nizak broj bijelih krvnih stanica.

Sniženje razine hormona štitne žlijezde.

Povišenje masnoća u krvi (triglicerida i kolesterola).

Kožne reakcije (svrbež, crvenilo, nadraženost, ljuštenje).

Glavobolja, umor, bol.

Često (mogu nastati u do 1 na 10 liječenih bolesnika):

Nizak broj crvenih krvnih stanica, povećani limfni čvorovi, pogoršanje limfoma.

Poremećaj štitne žlijezde.

Povišenje jetrenih enzima, narušena funkcija bubrega, niski proteini u krvi, povećanje tjelesne težine.

Nesanica, omaglica, smanjen osjet u koži.

Suhe oči, gluhoća, abnormalni osjeti u oku uključujući nadraženost i težinu.

Oticanje nogu i ruku.

Mučnina, proljev, suha usta, suhe usne, gubitak apetita, zatvor, pretjerani plinovi, abnormalne jetrene probe, povraćanje.

Suha koža, kožni poremećaj, gubitak kose, ranica na koži, akne, otvrdnuće kože, kožni čvorić, pojačano znojenje.

Bolovi u zglobovima, bol u kostima, bolovi u mišićima.

Zimice, bol u trbuhu, alergijska reakcija, infekcija.

Manje često (mogu nastati u do 1 na 100 liječenih bolesnika):

Poremećaji krvi, eozinofilija, leukocitoza, limfocitoza, purpura, povišeni i sniženi broj krvnih pločica.

Pretjerano aktivna štitna žlijezda.

Povišen bilirubin u krvi, oštećena funkcija bubrega, giht, snižen HDL kolesterol.

Uznemirenost, poteškoće s ravnotežom, depresija, pojačan osjet dodira na koži, abnormalni živčani osjeti, vrtoglavica.

Abnormalni vid, zamagljen vid, upala vjeda, katarakta, upala bjeloočnica, oštećenje rožnice oka, poremećaj uha, ispad vidnog polja.

Oticanje, krvarenje, povišen krvni tlak, ubrzan rad srca, vidljivo povećanje vena, proširenje krvnih žila.

Probavni poremećaj, zatajenje jetre, upala gušterače.

Promjene kose, herpes simpleks, poremećaj nokta, osip u obliku gnojnih bubuljica, serozno vlaženje, promjena boje kože.

Mišićna slabost.

Proteini u mokraći, abnormalna funkcija bubrega.

Bol u leđima, infekcija kože, vrućica, infekcija izazvana parazitima, abnormalni laboratorijski test, poremećaj sluznica, tumor.

Rijetke nuspojave sa smrtnim ishodom su akutna upala gušterače, krvarenje u glavi i zatajenje jetre.

**Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti

izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.  
Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati Targretin**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C. Bočicu čuvati čvrsto zatvorenu.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Targretin sadrži**

Jedna Targretin kapsula sadrži 75 mg djelatne tvari beksarotena.

Kapsule također sadrže druge sastojke kao što su makrogol, polisorbit, povidon i butilhidroksianizol.

Ovojnica kapsule sastoji se od želatine, smjese sorbitola i glicerola (glicerol, sorbitol, sorbitol bezvodni (1,4-sorbitan), manitol i voda), titanijev dioksid (E171) i tinta za označavanje (SDA 35A alkohol (etanol & etilacetat), propilenglikol (E1520), željezov oksid crni (E172), poli(vinilacetat)ftalat, pročišćena voda, izopropilni alkohol, makrogol 400, amonijev hidroksid 28%).

### **Kako Targretin izgleda i sadržaj pakiranja**

Targretin je dostupan u obliku mekih kapsula za peroralnu primjenu u bijeloj plastičnoj bočici koja sadrži 100 kapsula.

### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

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

### **Proizvođač**

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

### **Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

### **Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.