

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Targretin 75 mg lágy kapszula

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

75 mg bexarotén kapszulánként.

Ismert hatású segédanyag(ok): szorbit

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Lágy kapszula

“Targretin” felirattal ellátott csaknem fehér kapszula, amely folyékony szuszpenziót tartalmaz.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Targretin kapszula olyan előrehaladott cutan T-sejtes lymphomában (CTCL-ben) szenvedő felnőtt betegek bőrmanifesztációinak kezelésére javallott, akik legalább egy sikertelen szisztémás kezelésen átestek.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Bexarotén kezelést csak olyan orvosok kezdeményezhetnek és folytathatnak, akik jártasak CTCL-ben szenvedő betegek kezelésében.

Adagolás

Az ajánlott kezdő adag 300 mg/m²/nap. A kezdő adag testfelület nagyságon alapuló kiszámítása az alábbiakban:

1. táblázat Ajánlott kezdő adag

Kezdő adag (300 mg/m ² /nap)		75 mg-os Targretin kapszulák száma
Testfelület nagysága (m ²)	Teljes napi adag (mg/nap)	
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

Útmutató az adag módosításához

Ha a toxikus mellékhatások szükségessé teszik, a 300 mg/m²/nap adag csökkenthető 200 mg/m²/napra vagy 100 mg/m²/napra, illetve a kezelés ideiglenesen felfüggeszthető. Ha a toxicitás kontrollált, az adagokat óvatosan emelni lehet. Megfelelő klinikai felügyelet mellett egyes betegeknél 300 mg/m²/nap feletti adagok is adhatók a javulás érdekében. A 650 mg/m²/nap feletti adagok hatását nem vizsgálták CTCL-ben szenvedő betegeknél. Klinikai vizsgálatok során a bexarotént legfeljebb 118 hétig alkalmazták CTCL-ben szenvedő betegeken. A kezelést addig kell folytatni, amíg a beteg számára előnnyel jár.

Gyermekek és serdülők

A bexarotén biztonságosságát és hatásosságát (18 évesnél fiatalabb) gyermekeknél nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Idősek

A klinikai vizsgálatokban részt vevő, CTCL-ben szenvedő összes betegnek 61%-a volt 60 éves vagy idősebb, míg 30%-a 70 éves vagy idősebb. A 70 éves vagy idősebb betegek és a fiatalabb betegek között nem volt megfigyelhető eltérés a biztonságosságot illetően, de idősebeknél a bexaroténre való fokozottabb érzékenység nem zárható ki. Időseknél a standard adagot kell alkalmazni.

Veseelégtelenségben szenvedő betegek

Veseelégtelenségben szenvedő betegeknél kontrollált vizsgálatok nem voltak. Klinikai farmokokinetikai adatok arra utalnak, hogy a bexaroténnek és anyagcseretermékeinek vizelettel való eliminációja kismértékű. Az összes értékelt beteg esetében a bexarotén becsült renális clearance-e kevesebb, mint 1ml/perc. A rendelkezésre álló, korlátozott számú adat alapján a veseelégtelenségben szenvedő betegeket szorosan ellenőrizni kell bexarotén kezelés alatt.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

A Targretin kapszulát szájon át, napi egy adagban kell bevenni étkezés közben. A kapszulát nem szabad összerágni.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Terhesség és szoptatás.

Fogamzóképes nők hatékony fogamzásgátlás nélkül.

Pancreatitis a kórtörténetben.

Kezeletlen hypercholesterinaemia.

Kezeletlen hypertriglyceridaemia.

A-hypervitaminosis.

Kezeletlen pajzsmirigybetegség.

Májelégtelenség.

Fennálló szisztémás fertőzés.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Általános

Bár klinikai vizsgálatokban keresztreakciót nem észleltek, a Targretin kapszulát fokozott körültekintéssel kell alkalmazni azon betegeknél, akik retinoid túlérzékenysége ismert. Bexarotén-kezelést kapó betegek nem adhatnak vért. A butil-hidroxianizol, a Targretin egyik

összetevője, irritálhatja a nyálkahártyákat, ezért a kapszulát egészben, szétrágás nélkül kell lenyelni.

Lipidek

Klinikai vizsgálatok során a hyperlipidaemiát a bexarotén szedéssel kapcsolatos hatásra vezették vissza. A lipidek (trigliceridek és koleszterin) éhgyomri vérszintjének meghatározását el kell végezni a bexarotén alkalmazásának megkezdése előtt, majd hetente mindaddig, amíg a bexaroténre adott lipidválasz megállapodik - rendszerint kettő-négy héten belül ez bekövetkezik, ezután pedig legalább havonta. A bexarotén kezelés megkezdése előtt, ha az éhgyomri trigliceridek szintje emelkedett, azt megfelelő kezeléssel normalizálni kell. A klinikai következmények kockázatának csökkentése érdekében mindent meg kell tenni azért, hogy a triglicerid szintje 4,52 mmol/l alatt maradjon. Ha az éhgyomri trigliceridszint emelkedett vagy a kezelés alatt emelkedik, antilipaemiás kezelés bevezetése és szükség szerint adagcsökkentés (300 mg/m²/nap bexarotén helyett 200 mg/m²/nap adagra vagy szükség szerint 100 mg/m²/nap adagra), vagy a kezelés felfüggesztése javasolt. Klinikai vizsgálatok adatai arra utalnak, hogy a bexarotén koncentrációt nem befolyásolta atorvasztatin egyidejű alkalmazása. A gemfibrozil egyidejű használata azonban jelentősen emelte a bexarotén vérplazma-koncentrációját, ezért nem javasolt a gemfibrozil és bexarotén egyidejű alkalmazása (lásd 4.5 pont). A szérum koleszterin megemelkedését a kurrens orvosi gyakorlat alapján kell kezelni.

Pancreatitis

Trigliceridek éhgyomri szérumszintjének megemelkedésével járó akut pancreatitistról beszámoltak klinikai vizsgálatokban. Azokat a CTCL-ben szenvedő betegeket, akiknél fennállnak a pancreatitis rizikófaktorai (pl. pancreatitis korábbi epizódjai, kezeletlen hyperlipidaemia, nagymértékű alkoholfogyasztás, kezeletlen diabetes mellitus, epevezeték megbetegedése és olyan gyógyszerek szedése, melyekről ismert, hogy emelik a trigliceridszintet vagy toxikusak a pancreasra), nem javasolt bexaroténnel kezelni, kivéve, ha a várható előny felülmúlja a kockázat mértékét.

Májfunkció (LFT- Liver Function Test) eltérések

A májfunkciós értékek bexarotén alkalmazásával összefüggő emelkedéséről számoltak be. Folyamatban levő klinikai vizsgálatok adatai alapján a májfunkciós értékek emelkedése a betegek 80%-ánál az adag csökkentése vagy a kezelés beszüntetése után egy hónapon belül megszűnik. A kezelés megkezdésekor májfunkciós tesztet kell végezni, amit a kezelés első hónapjában hetente, később havonta kontrollálni szükséges. A bexarotén alkalmazásának felfüggesztését vagy beszüntetését mérlegelni kell, ha az SGOT/AST, SGPT/ALT vagy bilirubin értékek szintje a felső határérték háromszorosánál magasabb.

Pajzsmirigyfunkció eltérések

Bexaroténnel kezelt betegekben a pajzsmirigyfunkció változását tapasztalták, ami leggyakrabban a pajzsmirigyhormon (teljes tiroxin [teljes T₄]) és a thyreoidea-stimuláló hormon (TSH) szintjének reversibilis csökkenése formájában jelentkezett. A kezelés megkezdésekor pajzsmirigyfunkció vizsgálatot kell végezni, a kezelés ideje alatt legalább havonta egyszer, illetve hypothyreoticus tünetek jelentkezése esetén soron kívül. A bexaroténnal kezelt betegek szimptomás hypothyreoidismusát sikeresen kezelték pajzsmirigyhormon-pótlással.

Leucopenia a klinikai vizsgálatok szerint

Bexarotén kezelés kapcsán leukopeniáról számoltak be. Az adag csökkentése vagy a kezelés felfüggesztése után az eltérés többnyire rendeződött. A kezelés megkezdésekor meg kell határozni a fehérvérsejtszámot és a kvalitatív vérképet, majd a vizsgálatot kezelés első hónapjában hetente, ezt követően havonta ismételni kell.

Anaemia:

Klinikai vizsgálatok szerint bexaroténnal összefüggő anaemiáról számoltak be. A kezelés megkezdésekor, a kezelés első hónapjában hetente, ezt követően havonta a hemoglobin

meghatározása szükséges. A hemoglobinszint csökkenését a szokásos orvosi gyakorlat alapján kell kezelni.

Pszichiátriai betegségek

A szisztémás retinoidokkal, így a bexaroténnel kezelt betegeknél is, depresszió, súlyosbodó depresszió, szorongás és hangulatváltozások előfordulását jelentették. Különös figyelmet kell fordítani azokra a betegekre, akiknél korábban már előfordult depresszió. A betegeket monitorozni kell a depresszió tüneteinek észlelése céljából, és szükség esetén megfelelő kezelésben kell őket részesíteni. A család vagy a barátok tudatos odafigyelése hasznos lehet a mentális állapot romlásának észlelése szempontjából.

Szemlencsehomály

A bexarotén kezelést követően néhány betegnél korábban nem észlelt szemlencsehomályt, vagy a korábban meglévő szemlencsehomály változását figyelték meg, mely független a kezelés időtartamától vagy az adag nagyságától. Tekintettel a klinikai vizsgálatokba bevont betegek előrehaladott életkorára, ahol a cataracta prevalenciája és természetes előfordulása magas, nem volt egyértelmű kapcsolat a szemlencsehomály incidenciája és a bexarotén kezelés között. A tartós bexarotén kezelés mellékhatásaként a szemlencsehomály kialakulására azonban embernél nem zárható ki. Azoknak a bexaroténnel kezelt betegeknél, akik látászavart észlelnek, javasolt a megfelelő szemészeti vizsgálat.

A-vitamin kiegészítés

A bexarotén és az A-vitamin kapcsolata alapján a potenciális additív toxikus hatások elkerülése érdekében javasolni kell a betegeknél az A-vitamin bevitelét $\leq 15\,000$ IU/nap szintre korlátozni.

Diabetes mellitusban szenvedő betegek

A bexarotén alkalmazásakor óvatosság szükséges olyan betegeknél, akik inzulint, inzulinszerekciót fokozó szereket (pl. szulfonilureák), vagy inzulinérzékenység-növelőket (pl. tiazolidinedionok) használnak. Az ismert hatásmechanizmus alapján a bexarotén potenciálisan növelheti ezeknek a szereknek a hatását, ami hypoglykaemiához vezethet. A bexarotén monoterápia során hypoglykaemiáról nem számoltak be.

Fényérzékenység

Bizonyos retinoidok használata fényérzékenységet okozhat. Mivel *in vitro* adatok arra utalnak, hogy a bexarotén a fényérzékenységet fokozhatja, a betegeknél javasolni kell, hogy kerüljék a napfényt és a szolárium használatát a kezelés ideje alatt.

Orális fogamzásgátlók

A bexarotén indukálhatja a metabolikus enzimeket, és ezért elméletileg csökkenti a kombinált hormonális fogamzásgátlók hatékonyságát. Így a fogamzóképes korban lévő nők bexarotén kezelése során szükséges megbízható, nem hormonális fogamzásgátló használata, mivel a bexarotén emberben fokozott kockázatú fejlődési rendellenességet okozó szerek terápiás csoportjába tartozik.

Gyermekek és serdülők Targretin alkalmazása gyermekek esetében (18 éves kor alatt) nem javasolt.

A Targretin kis mennyiségű szorbitot tartalmaz, ezért a ritkán előforduló, örökletes fruktóz intoleranciában a készítmény nem szedhető.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Más hatóanyagok hatása a bexaroténre

Kifejezett kölcsönhatási vizsgálatokat bexaroténnal nem végeztek. A bexarotén a citokrómmal P450 3A4 (CYP3A4) által oxidatív módon metabolizálódik, így a CYP3A4 rendszer más

szubsztrátumaival - mint a ketokonazol, itrakonazol, proteáz inhibitorok, klaritromicin és eritromicin - történő együttes alkalmazása elméletileg a vérplazma bexaroténkoncentrációjának emelkedéséhez vezethet. Továbbmenve, az olyan CYP3A4-aktivátorok együttes alkalmazása, mint a rifampicin, fenitoin, dexametazon vagy fenobarbital, elméletileg a vérplazma bexarotén koncentrációjának csökkenéséhez vezethet.

Elővigyázatosan kell eljárni a szűk terápiás indexű CYP3A4-szubsztrátok (úgy mint ciklosporin, tacrolimus, sirolimus), illetve a CYP3A4 rendszer által metabolizált citotoxikumokkal (úgy mint ciklofoszfamid, etopozid, finasterid, ifoszfamid, tamoxifen, vinka-alkaloidok) történő együttadás esetén.

CTCL-ben szenvedő betegeknél a bexarotén plazmakoncentrációjának populáció szerinti analízise arra utal, hogy a gemfibrozil egyidejű használata jelentősen megnöveli a bexarotén plazmakoncentrációját. Ennek a kölcsönhatásnak a mechanizmusa nem ismert. Hasonló körülmények között a bexarotén koncentrációját nem befolyásolta az atorvasztatin vagy levotiroxin egyidejű alkalmazása. A gemfibrozil bexaroténnel való együttes alkalmazása nem javasolt.

A bexarotén hatása más hatóanyagokra

Utalás történt arra, hogy a bexarotén indukálhatja a CYP3A4-et, ezért a bexarotén ismételt alkalmazása saját lebontását automatikusan indukálhatja, és - különösen 300 mg/m²/nap feletti adagolás esetén - fokozhatja a metabolizmus sebességét és csökkentheti olyan egyéb anyagok plazmakoncentrációját, melyek metabolizmusa szintén a citokróm rendszerhez kötött, pl. a tamoxifen. A bexarotén csökkentheti az orális fogamzásgátlók hatékonyságát. (lásd 4.4 pont és 4.6 pont).

A bexarotén potenciálisan növelheti az inzulin, az inzulinszekréciót fokozó szerek (pl. szulfonilureák), vagy inzulinérzékenység-növelő (pl. tiazolidinedionok) szerek hatását, ami hypoglykaemiát eredményez (lásd 4.4 pont).

Laboratóriumi tesztek kölcsönhatásai

Bexarotén kezelés alatt petefészekrákban szenvedő betegek CA125-ös analízis értékei emelkednek.

Kölcsönhatások étellel

A klinikai vizsgálatokban az összes betegnek étkezés közben vagy közvetlenül utána kellett bevenni a Targretin kapszulákat. Egy klinikai vizsgálatban a vérplazma bexarotén AUC- és C_{max}-értékei jelentősen magasabbak voltak zsíros étel elfogyasztása után, mint glükóz-oldat esetében. Mivel a klinikai vizsgálatokból származó biztonsági és hatékonysági adatokat étkezés közbeni alkalmazás alapján határozták meg, a Targretin kapszulát ajánlott étkezés közben bevenni.

A bexarotén citokróm P450 3A4 általi oxidációs metabolizmusa miatt a grépfrútlé fogyasztása elméletileg a bexarotén plazmakoncentrációjának emelkedéséhez vezethet.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs megfelelő adat a bexarotén tekintetében.

Állatkísérletek során reprodukív toxicitást igazoltak. Az állatok és betegek bexarotén expozíciójának összehasonlítása alapján a humán teratogén hatásra vonatkozó biztonsági tartományt nem demonstráltak (lásd 5.3 pont). A bexarotén használata ellenjavallt terhesség alatt (lásd 4.3 pont).

Ha ezt a gyógyszert véletlenül terhesség alatt használják, vagy a beteg teherbe esik a gyógyszerkészítmény használata alatt, tájékoztatni kell a beteget a magzatot érintő potenciális veszélyről.

Fogamzásgátlás férfiak és nők esetében

Gogamzóképes korban lévő nőknek a bexarotén kezelés alatt hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk. A bexarotén kezelés megkezdése előtti héten negatív eredményű, szenzitív terhességi teszttel (pl. szérum béta-humán chorion-gonadotropin szint meghatározás, béta HCG) kell rendelkeznie a fogamzóképes korú nőbetegnek. Hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazni a negatív terhességi teszt megállapításától a kezelés megkezdéséig, a kezelés ideje alatt és legalább egy hónapig a kezelés befejezése után. Amikor fogamzásgátlás szükséges, javasolt két megbízható fogamzásgátlási módszer egyidejű használata. A bexarotén potenciálisan indukálhatja a metabolikus enzimeket, ezért elméletileg csökkenti a kombinált hormonális fogamzásgátlók hatékonyságát (lásd 4.5. pont). Fogamzóképes nők bexaroténnel való kezelésekor ezért biztonságos, nem hormonális fogamzásgátló módszer használata is indokolt. Olyan férfibetegeknek, akiknek szexuális partnerük terhes, lehetséges, hogy terhes vagy fogamzóképes korban van, óvszert kell használni a bexarotén kezelés ideje alatt, és az utolsó bexarotén adag bevétele után legalább egy hónapig.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a bexarotén kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Szoptató anyáknál a bexarotén nem alkalmazható.

Termékenység

A bexarotén termékenységre gyakorolt hatásával kapcsolatban nem állnak rendelkezésre humán adatok. Hím kutyák esetében feljegyeztek bizonyos hatásokat (lásd 5.3 pont). A termékenységre gyakorolt hatás nem zárható ki.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Targretin kapszulának a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. Targretint szedő betegeknél azonban beszámoltak szédülésről és látászavarokról. Azoknak a betegeknél, akik szédülést vagy látászavarokat tapasztalnak a kezelés során, nem szabad vezetniük vagy gépeket üzemeltetniük.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A bexarotén biztonságosságát a klinikai vizsgálatok során 193, CTCL-ben szenvedő, bexarotén-kezelésben legfeljebb 118 héten keresztül részesülő betegen, valamint más vizsgálatokban 420, CTCL-től különböző malignus daganatban szenvedő betegen vizsgálták.

Százkilenc, CTCL-ben szenvedő betegnél a javasolt 300 mg/m²/nap kezdő dózissnál a leggyakrabban jelentett mellékhatások a következők voltak: hyperlipaemia (elsődlegesen emelkedett trigliceridek 74%), hypothyreosis (29%), hypercholesterinaemia (28%), cephalalgia (27%), leukopenia (20%), pruritus (20%), asthenia (19%), bőrkkiütés (16%), dermatitis exfoliativa (15%) és fájdalom (12%).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A klinikai vizsgálatok során a javasolt 300 mg/m²/nap kezdő dózissal kezelt CTCL-es betegeknél (n=109) az alábbi gyógyszerrel kapcsolatos mellékhatásokat jelentették. A mellékhatások gyakoriságát a következőképpen osztályozták: nagyon gyakori (>1/10), gyakori

(>1/100, <1/10), nem gyakori (>1/1000, <1/100), ritka (>1/10 000, <1/1000) és nagyon ritka (<1/10 000).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

2. táblázat A klinikai vizsgálatokban részt vevő betegeknél megfigyelt mellékhatások

Szervrendszer osztályozása (MedDRA terminológia*)	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Leukopenia	Lymphomaszerű reakció Lymphadenopathia Hypochrom Anaemia ^{1,2,3}	Vérképzeltérés Purpura Véralvadási zavarok Megnyúlt alvadási idő ^{2,3} Anaemia ¹ Thrombocytopenia ³ Thrombocythaemia Eosinophilia ¹ Leukocytosis ² Lymphocytosis
Endokrin betegségek és tünetek	Hypothyreosis	Pajzsmirigy-rendellenesség	Hyperthyreosis
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Hyperlipaemia Hypercholesterinaemia	Testsúly növekedése Emelkedett SGOT Emelkedett SGPT Laktát-dehidrogenáz Emelkedett Kreatinin Emelkedett Hypoproteinaemia	Köszvény Bilirubinemia ^{1,3} Emelkedett karbamid ¹ Nagy sűrűségű lipoprotein csökkenés
Idegrendszeri betegségek és tünetek		Szédülés Hypaesthesia Insomnia	Ataxia Neuropathia Vertigo Hyperaesthesia Depressio ^{1,2,3} Agitatio
Szembetegségek és szemészeti tünetek		Száraz szem A szem rendellenességei	Specifikus Cataracta Specifikus ^{1,2,3} Amblyopia ³ Látótérkiesés Cornea laesio Látászavarok ^{1,2,3} Blepharitis Conjunctivitis ³
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei		Süketség	Fülbetegségek
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek			Tachycardia
Érbetegségek és tünetek		Perifériás oedema	Haemorrhagia Hypertonia Oedema ³ Vasodilatatio ^{1,2,3} Varicositas
Emésztőrendszer		Hányás	Pancreatitis ^{1,3}

Szervrendszer osztályozása (MedDRA terminológia*)	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori
eri betegségek és tünetek		Hasmenés ^{1,3} Hányinger ³ Anorexia ¹ A májfunkciós vizsgálatok kóros értékei Cheilitis ² Szájszárazság ^{2,3} Székrekedés Flatulentia	Májelégtelenség Gastrointestinalis betegség ¹
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Dermatitis exfoliativa Pruritus Bőrkiütés	Ulcus cutis Alopecia ¹ Bőrhypertrophia Bőrnodus Acne Izzadás Száraz bőr ^{2,3} Bőrbetegségek	Szerózus váladékozás ¹ Herpes Simplex Gennyek kiütés Bőr elszíneződése ³ Haj rendellenessége ¹ Köröm rendellenessége ^{1,3}
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		Csontfájdalom Arthralgia Myalgia	Myasthenia ¹
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek			Albuminuria ^{1,3} Károsodott veseműködés
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Fájdalom Cephalalgia Asthenia	Allergiás reakció Infekció Hidegrázás ¹ Hasi fájdalom Mégváltozott hormonszint ¹	Neoplasma Láz ^{1,2,3} Cellulitis Parazitafertőzés Nyálkahártya- rendellenesség ³ Hátfájás ^{1,2,3} Kóros laboratóriumi vizsgálati eredmények

- 1: olyan mellékhatások, amelyek gyakorisága emelkedett >300 mg/m²/nap dózisonál nagyobb bexarotén dózisonál
- 2: olyan mellékhatások, amelyek gyakorisága emelkedett 300 mg/m²/nap bexarotén dózisonál CTCL-től különböző malignus daganatokban szenvedő betegek esetében
- 3: olyan mellékhatások, amelyek gyakorisága emelkedett >300 mg/m²/nap dózisonál nagyobb bexarotén dózisonál a CTCL-től különböző malignus daganatokban szenvedő betegek esetében (a CTCL betegeknél 300 mg/m²/nap dózishoz képest).

A javasolt dózison felüli, illetve indikáción kívüli alkalmazás során megfigyelt további mellékhatások (pl. CTCL-ben 300 mg/m²/nap dózisonál nagyobb kezdő dózis alkalmazásánál, vagy CTCL-től különböző malignus daganatnál történt alkalmazásánál):

Újonnan megjelenő mellékhatások

Ecchymosis, petechia, abnormális fehérvérsejt-alakok, tromboplasztin-csökkenés, kóros erythrocyták, dehydratio, emelkedett gonadotrop luteinizáló hormonszint, súlyvesztés, emelkedett alkalikus foszfatáz, emelkedett kreatinin foszfokináz, emelkedett lipáz, hypercalcaemia, migrén, perifériás neuritis, paraesthesia, hypertonia, confusio, anxietas, emocionális labilitás, somnolentia, csökkent libido, idegesség, farkasvakság, nystagmus, könnytermelés és elvezetés zavara, tinnitus, ízérzési zavar, mellkasi fájdalom, arrhythmia,

perifériás érbetegség, generalizált oedema, haemoptysis, dyspnoe, fokozott köhögés, sinusitis, pharyngitis, dysphagia, ulcus oris, moniliasis oris, stomatitis, dyspepsia, szomjúság, széklet-rendellenességek, eructatio, vesiculobullosus kiütések, maculopapulosus kiütések, lábgörcs, haematuria, influenza-szindróma, medencefájdalom és testszag.

Ezekon kívül a következő egyedi megfigyeléseket jelentették: csontvelő-depressio, csökkent protrombin, csökkent gonadotrop luteinizáló hormon, emelkedett amiláz, hyponatraemia, hypokalaemia, hyperurikaemia, hypocholesterinaemia, hypolipaemia, hypomagnesaemia, járási nehézségek, stupor, perioralis paraesthesia, a gondolkodás zavarai, szemfájdalom, hypovolaemia, haematoma subdurale, pangásos szívelégtelenség, palpitatio, epistaxis, éranómália, érbetegség, pallor, pneumonia, légzési rendellenesség, tüdőbetegség, pleuralis rendellenesség, cholecystitis, májkárosodás, icterus, cholestaticus sárgaság, melaena, hányás, laryngismus, tenesmus, rhinitis, megnövekedett étvágy, gingivitis, herpes zoster, psoriasis, furunculosis, kontakt dermatitis, seborrhoea, lichenoid dermatitis, arthritis, ízületi betegségek, vizeletretentio, vizeelési nehézség, polyuria, nocturia, impotencia, vizelet-rendellenesség, az emlők megnagyobbodása, carcinoma, photosensitivitási reakciók, arcoedema, rossz közérzet, vírusos fertőzés, a has megnagyobbodása.

A mellékhatások túlnyomó része 300 mg/m²/nap feletti dózisoknál nagyobb gyakorisággal jelentkezett. Az adag csökkentésével vagy a kezelés leállításával ezek általában maradandó következmények nélkül megszűntek. A 810 betegből – beleértve azokat is, akik nem rosszindulatú daganat miatt kaptak bexarotént – háromnál súlyos, halálos kimenetelű mellékhatások (pancreatitis acuta, haematoma subdurale és májelégtelenség) jelentkeztek. Ezek közül a CTCL-ben szenvedő betegnél kialakult májelégtelenségről bebizonyosodott, hogy nem függött össze a bexarotén kezeléssel.

Hypothyreosis rendszerint 4-8 héttel a kezelés megkezdése után alakul ki, mely tünetmentes lehet, tiroxin adására jól reagál, és a kezelés befejezése után megszűnik.

A bexarotén mellékhatásai eltérnek a különböző orális, nem-retinoid X receptor (RXR) – szelektív retinoid szerektől. Az elsődlegesen RXR receptorokhoz való kötődésének köszönhetően, a bexarotén kisebb valószínűséggel okoz mucocutan, köröm- és hajtoxicitást; arthralgiát és myalgiát, melyek a retinolsav-receptorokhoz (RAR) kötődő szerek esetén viszont gyakran jelentkeznek.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A Targretin túlادagolásáról szerzett klinikai tapasztalatról nem számoltak be. Túlادagolás esetén a tüneteket mutató betegeknél szupportív terápia alkalmazása szükséges.

Betaxarotén 1000 mg/m²/napos adagokban történő alkalmazása során klinikai vizsgálatokban nem észleltek akut klinikai toxikus hatásokat. Egyszeri 1500 mg/kg (9000 mg/m²) adag alkalmazása patkányoknál és 720 mg/kg (14 400 mg/m²) kutyaánál nem okozott jelentős toxicitást.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: egyéb daganatellenes szerek. ATC-kód: L01XF03

Hatásmechanizmus

A bexarotén egy szintetikus vegyület, amely biológiai hatását az alfa-, béta- és gamma RXR-hez való szelektív kötődéssel, és aktiválásával fejti ki. Aktiválásuk után ezek a receptorok úgy működnek mint transzkripció faktorok, amelyek szabályozzák a sejt differenciálódás és -proliferáció, -apoptózis és inzulin-szenzitizálás folyamatait. Az RXR-ek azon képessége, hogy heterodimereket képeznek olyan különféle receptor partnerekkel, amelyek fontosak a sejt működésben és a fiziológiában, arra utal, hogy a bexarotén biológiai aktivitása összetettebb, mint azoké a vegyületeké, amelyek a RAR-okat aktiválják.

In vitro, a bexarotén gátolja a haematopoieticus - és hámsejtekből származó tumorsejtek növekedését. *In vivo*, a bexarotén bizonyos állatmodellekben tumor regressziót okoz, másokban meggátolja a tumor kialakulását. Mindazonáltal a bexarotén pontos hatásmechanizmusa a cutan T-sejtes lymphoma (CTCL) kezelésében nem ismert.

Klinikai eredmények

A bexarotén kapszulát klinikai vizsgálatokban értékelték 193 CTCL-ben szenvedő betegnél, akik közül 93-nál a betegség előrehaladott stádiumban volt, és korábbi sikertelen szisztémás kezelésen estek át. 300 mg/m²/napos kezdő adaggal kezelt 61 beteg esetében a teljes válaszarány – az orvos globális megítélése alapján – 51%-os (31/61) volt, a teljes klinikai reakcióráta 3%-os.

A válaszokat 5 klinikai jel (érintett terület, erythema, a plaque magassága, exfoliatio, hypo/hyperpigmentatio) alapján meghatározott eredmény szerint is értékelték, figyelembe véve az összes extracutan manifesztációt is. A teljes válaszarány e szerint az összetett értékelés szerint 31%-os (19/61) volt, 7%-os (4/61) teljes klinikai válaszarányal.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A felszívódás/adag arány: farmakokinetikai vizsgálatokat 650 mg/m² adagig lineárisan emelkedő adagokkal végeztek. A terminális eliminációs felezési idő értékei általában egy és három óra között voltak. Az ezt követő napi egyszer ismétlődő alkalmazás ≥ 230 mg/m² adagnál a C_{max} és AUC értékei néhány betegnél kisebbek voltak, mint az egy adagos értékek. Elhúzódó akkumulációra utaló vizsgálati adatok nem állnak rendelkezésre. A javasolt kezdő napi adagot alkalmazva (300 mg/m²) az egyszeri és ismételt napi dózis alkalmazásánál is hasonlóak voltak a bexarotén farmakokinetikai paraméterei.

Eloszlás

Fehérjekötődés/-megoszlás: a bexarotén magas arányban (>99%) kötött a plazmaproteinekhez. A szervek vagy szövetek bexarotén felvételét nem vizsgálták.

Biotranszformáció

Anyagcsere: a bexarotén metabolitjai a plazmában a 6- és 7-hidroxi-bexarotén, valamint a 6- és 7-oxo-bexarotén. *In vitro* vizsgálatok szerint a glukuronizáció metabolikus útként működik, és a citokróm P450 3A4 a legfontosabb P450-es izoenzim, amely felelős az oxidatív

metabolizmusért. Az *in vitro* kötődés, az anyagcseretermékek retinoidreceptort aktiváló tulajdonsága és a vérplazmában lévő egyes anyagcseretermékek relatív mennyisége alapján valószínű, hogy az anyagcseretermékek csupán kis mértékben befolyásolják a bexarotén retinoidreceptor-aktiválást okozó farmakológiai profilját.

Elimináció

Kiválasztódás: sem a bexarotén, sem annak anyagcseretermékei nem választódnak ki a vizelettel értékelhető mennyiségben. A bexarotén becsült vese clearance-e kevesebb, mint 1 ml/perc. A bexarotén renális kiválasztódása nem jelentős.

Farmakokinetika speciális populációkban

Életkor: kettőszázharminckettő, 65 éves vagy idősebb, illetve 343, 65 évesnél fiatalabb beteg adatainak populációs farmakokinetikai elemzése alapján az életkornak nincs statisztikailag szignifikáns hatása a bexarotén farmakokinetikájára.

Testtömeg és nem: hatszáztizennégy, 26 és 145 kg közötti testtömegű beteg adatainak populációs farmakokinetikai elemzése alapján a bexarotén látszólagos clearance-e a testtömeg növekedésével fokozódik. A nemnek nincs statisztikailag szignifikáns hatása a bexarotén farmakokinetikájára.

Rassz: ötszáznegyven fehér- és 44 feketebőrű beteg adatainak populációs farmakokinetikai elemzése alapján a bexarotén farmakokinetikája a feketebőrű és a fehérbőrű rassz esetében hasonló volt. A bexarotén farmakokinetikájában az egyéb rasszoknál fennálló esetleges különbségek vizsgálatához nincs elegendő adat.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A bexarotén nem genotoxikus. Carcinogen hatást nem vizsgáltak. Jóllehet fertilitási vizsgálatokat nem végeztek, szexuálisan éretlen hím kutyáknál reverzibilis aspermatogenesisist (28 napos vizsgálat), és testicularis degenerálódást (91 napos vizsgálat) figyeltek meg. Szexuálisan érett kutyákon a bexarotén hat hónapi alkalmazását követően testicularis hatásokat nem észleltek. A fertilitásra kifejtett hatásai nem zárhatók ki. A bexarotén a retinoidok többségéhez hasonlóan teratogen és embryotoxikus volt egy állatkísérletben, olyan szisztémás adagok alkalmazása mellett, amelyek a humán klinikai gyakorlatban is előfordulhatnak. A szemlencse hátsó részén irreverzibilis szürke hályog alakult ki patkányoknál és kutyáknál bexarotén kísérletes adagolása során, olyan szisztémás adagok alkalmazása mellett, amelyek a humán klinikai gyakorlatban is előfordulhatnak. A jelenség etiológiája ismeretlen. Hosszú távú bexarotén kezelésnél nem zárható ki mellékhatásként a szürke hályog képződése emberek esetében sem.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

A kapszula tartalma:

makrogol
poliszorbat
povidon
butil-hidroxianizol

A kapszula héja:

zselatin

szorbit és különleges glicerín keveréke (glicerín, szorbit-anhidridek (1,4-szorbitán), mannit és víz)
titán-dioxid (E171)
Jelölő festék (SDA 35A alkohol (etil-alkohol és etil-acetát), propilén-glikol (E1520), fekete vasoxid (E172), polivinil-acetát-ftalát, tisztított víz, izopropil-alkohol, makrogol 400, ammónium-hidroxid 28%)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.
A tartályt tartsa jól lezárva.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Nagy sűrűségű polietilénből készült tartály, amely gyerekbiztonsági zárókupakkal van lezárva.
100 kapszulát tartalmaz.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A megsemmisítésre vonatkozóan nincsenek különleges előírások.
Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/01/178/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának: 2001. március 29.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2006. április 24.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS
GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI
ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Creapharm Industry
29 rue Leon Faucher
51100 Reims
Franciaország

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja az erre a termékre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista) szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

Nem értelmezhető.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

KÜLSŐ DOBOZ CÍMKESZÖVEGE ÉS TARTÁLY CÍMKESZÖVEGE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Targretin 75 mg lágy kapszula

bexarotén

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

75 mg bexarotén kapszulánként

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Szorbitot tartalmaz. További információért lásd a mellékelt betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

100 db lágy kapszula

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ
ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Szájon át történő alkalmazásra.

Egészben kell lenyelni.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT
GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.
A tartályt tartsa jól lezárva.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/01/178/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Targretin 75 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Az egyedi azonosítót tartalmazó 2D vonalkód.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ – EMBERI SZEMMEL OLVASHATÓ ADATOK

PC:
SN:
NN:

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára
TARGRETIN 75 mg lágy kapszula
Bexarotén

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészt. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer a Targretin és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Targretin szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Targretint?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Targretint tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Targretin és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Targretin hatóanyaga, a bexarotén azon gyógyszerek csoportjához tartozik, melyek retinoidként ismertek, és az A-vitaminnal rokon vegyületek.

A Targretin kapszulát olyan betegeknek alkalmazzák, akik előrehaladott, bőrből kiinduló T-sejtes limfómában (CTCL) szenvednek, és akik más kezelésekre nem reagáltak. A CTCL olyan betegség, amikor a test nyirokrendszerének bizonyos sejtjei, a T-limfociták elrákosodnak, és a bőrt támadják meg.

2. Tudnivalók a Targretin szedése előtt

Ne szedje a Targretint:

- ha allergiás a bexaroténre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha terhes, szoptat, vagy fogamzóképes és nem alkalmaz hatékony fogamzásgátlást.
- ha volt már hasnyálmirigy-gyulladása, kezeletlen vérsírszint-emelkedése (magas a vér koleszterin- vagy magas a vér trigliceridszintje) van, úgynevezett A-hipervitaminózisban szenved (túl sok a szervezetében az A-vitamin), kezeletlen pajzsmirigy-megbetegedése van, májműködési zavara vagy fennálló szisztémás fertőzése van.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Targretin szedése előtt beszéljen kezelőorvosával

- ha retinoid iránti (A-vitaminhoz hasonló vegyület) ismert túlérzékenységben, májbetegségben szenved, a vérsírok szintje magas vagy olyan gyógyszereket szed, amelyek magas vérlipidszintet okozhatnak, kezeletlen diabétesz mellitusban

(cukorbetegségben) szenved, epehólyag- vagy epevezeték-megbetegedése volt, illetve nagy mennyiségben fogyaszt alkoholt.

- ha volt már bármilyen mentális problémája, beleértve a depressziót, az agresszióra való hajlamot vagy a hangulati ingadozásokat. Ez azért fontos, mert a Targretin alkalmazása hatással lehet az Ön hangulatára.

A kezelés megkezdése előtt és azt követően hetente, majd havonta a gyógyszer szedése alatt szükséges lehet éhgyomri vérlipidszintjének mérése.

A kezelés megkezdése előtt és a kezelés alatt vért vesznek Öntől, hogy megvizsgálják a máj és a pajzsmirigy működését, valamint hogy figyelemmel kísérjék a vörösvértestek és fehérvérsejtek számát a kezelés során.

Időszakos szemvizsgálat javasolt, ha látászavarokat tapasztal a gyógyszer szedésének ideje alatt.

A lehető legkevesebb időt töltsön napfényen, és kerülje a szoláriumlámpák használatát.

A kezelés ideje alatt ne vegyen be 15 000 nemzetközi egységnyi A-vitaminnál többet.

Mentális problémák

Előfordulhat, hogy Ön nem veszi észre, ha a hangulatában és a viselkedésében változás következik be, ezért nagyon fontos, hogy beszéljen barátaival és családjával arról, hogy ez a gyógyszer hatással lehet az Ön hangulatára és viselkedésére. Lehetséges, hogy ők észreveszik ezeket a változásokat és segítenek felismerni olyan problémákat, amelyeket szükséges megbeszélnie a kezelőorvosával.

Gyermekek és serdülők

A Targretin kapszulák nem alkalmazhatók gyerekek és serdülőkorúak esetében.

Egyéb gyógyszerek és a Targretin

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, mint például

- ketokonazol és itrakonazol (gombás fertőzésekre),
- eritromicin, klaritromicin és rifampicin (bakteriális fertőzésekre),
- fenitoin és fenobarbital (epilepsziás rohamokra),
- gemfibrozil (a vér magas zsírtartalmának, így a trigliceridek és koleszterin csökkentésére),
- A-vitamin tartalmú szerek, proteáz inhibitorok (vírusos fertőzésekre),
- tamoxifen (bizonyos típusú daganatos megbetegedések kezelésére),
- dexametazon (gyulladásos betegségek),
- inzulin, inzulinszekréciót fokozó szerek vagy inzulinérzékenység-növelő szerek (diabétesz mellitusz – cukorbetegség – kezelésére szolgáló gyógyszerek)

Ez azért fontos, mert több gyógyszer egyidejű használata növelheti vagy csökkentheti azok hatását.

A Targretin egyidejű bevétele étellel vagy itallal

A Targretint étkezés közben kell bevenni (lásd 3. pont). Ha rendszeresen fogyaszt grépfrútot vagy grépfrútlevet, forduljon kezelőorvosához, mert ezek az élelmiszerek potenciálisan befolyásolhatják a Targretin hatását az Ön szervezetére.

Terhesség és szoptatás

A Targretin káros lehet a fejlődésben lévő magzatra. NE használja a Targretint, ha terhes vagy szoptat. Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával.

Ha Ön fogamzóképes, terhességi tesztet kell végezni a kezelés megkezdése előtti héten annak megállapítására, hogy nem terhes-e. A kezelés megkezdése előtti egy hónaptól számítva folyamatosan hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia, amit a Targretin alkalmazásának befejezése után még egy hónapig folytatni kell. Javasolt két megbízható fogamzásgátló módszer egyidejű használata. Ha hormonalapú fogamzásgátlót szed (pl. fogamzásgátló tablettát), ezt meg kell beszélnie a kezelőorvosával.

Ha ön férfi, és partnere terhes vagy fogamzóképes korban van, óvszert kell használni a nemi aktus során a bexarotén kezelés ideje alatt, és az utolsó bexarotén adag bevétele után legalább egy hónapig.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
A Targretin hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre nem ismertek. Ha a kezelés alatt szédülést vagy látászavarokat tapasztal, ne vezessen vagy üzemeltessen gépeket.

A Targretin szorbitot és butil-hidroxianizolt tartalmaz

A Targretin kis mennyiségű szorbitot (egy cukorfajtát) tartalmaz. Amennyiben Ön bizonyos cukrokra érzékeny, beszéljen kezelőorvosával, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert. A butil-hidroxianizol izgathatja a nyálkahártyákat, ezért a kapszulát egészben, szétrágás nélkül kell lenyelni.

3. Hogyan kell szedni a Targretint?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát gyógyszerészt.

Az orvos az Önnek megfelelő adagot fogja felírni.

A készítmény ajánlott adagja általában 4-10 kapszula naponta egyszer. A felírt kapszulákat minden nap ugyanabban az időpontban vegye be, étkezés közben. A kapszulákat beveheti közvetlenül étkezés előtt, közben vagy utána, tetszés szerint. A kapszulákat egészben kell lenyelni, nem szabad összerágni.

Mennyi ideig kell szednie a Targretint

Noha néhány betegnél már az első néhány héten javulás mutatkozik, a legtöbb betegnek több hónapos kezelésre van szüksége a javuláshoz.

Ha az előírtnál több Targretint vett be

Ha a felírt adagnál több Targretint vett be, feltétlenül tájékoztassa erről kezelőorvosát.

Ha elfelejtette bevenni a Targretint

Ha elfelejtett bevenni egy adagot, vegye azt be a következő étkezéskor ugyanazon a napon, azután másnap, ahogy szokta. A soron következő előírt adagolási időpontban ne alkalmazzon dupla adagot a korábbi kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Targretin alkalmazását

Kezelőorvosának kell meghatároznia, hogy mennyi ideig szedje a Targretint, és mikor hagyhatja abba a kezelést. Ne hagyja abba a gyógyszer szedését, amíg kezelőorvosa ezt nem javasolja.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészt.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Ha bármi szokatlan tünetet észlel a Targretin szedése közben, minél hamarabb értesítse kezelőorvosát.

Néha szükség lehet az adag módosítására vagy a kezelés megszakítására. Kezelőorvosa el fogja mondani, mi a teendő.

A következő mellékhatásokat jelentették olyan CTCL-ben szenvedő betegek esetében, akiket a javasolt kezdő adaggal kezeltek:

Nagyon gyakori (amelyek 10 kezelt betegből egynél több esetben jelentkeznek):

Alacsony fehérvérsejtszám.

Csökkent pajzsmirigyhormon-szint.

Vérzsírok szintjének emelkedése (trigliceridek és koleszterin).

Bőrreakciók (viszketés, bőrpír, irritáció, hámlás).

Fejfájás, fáradtság, fájdalom.

Gyakori (amelyek 10 kezelt beteg közül legfeljebb 1 betegnél jelentkeznek):

Alacsony vörösvérsejtszám, a nyirokcsomók duzzanata, a limfóma súlyosbodása.

Pajzsmirigybetegség.

A máj enzimeinek emelkedése, gátolt veseműködés, a vér alacsony fehérjetartalma, súlynövekedés.

Álmatlanság, szédülés, csökkent bőrérzékelés.

Száraz szemek, sükettség, a szem abnormális érzékenysége, beleértve az irritációt és kimerültséget.

Lábak és kezek megdagadása.

Émelygés, hasmenés, szájszárazság, száraz ajkak, étvágytalanság, székrekedés, puffadás, abnormális májfunkciós teszt értékek, hányás.

Száraz bőr, bőrrendellenességek, hajhullás, bőrfekély, pattanás, bőrvastagodás, csomók a bőrben, fokozott izzadás.

Ízületi fájdalom, csontfájdalom, izomfájdalom.

Hidegrázás, hasfájás, allergiás reakciók, fertőzés.

Nem gyakori (amelyek 100 kezelt beteg közül legfeljebb 1 betegnél jelentkeznek):

Vérképzőszervi betegségek, eozinofília, a fehérvérsejtek számának növekedése, a limfociták számának növekedése, apró bevérzések (purpurák), a vérlemezkék emelkedett vagy csökkent száma.

Pajzsmirigy-túlműködés.

A vér emelkedett bilirubinszintje, gátolt veseműködés, köszvény, csökkent HDL-koleszterin. Nyugtalanág, egyensúlyzavarok, depresszió, a bőr fokozott érzékenysége tapintáskor, kóros idegrendszeri érzetek, forgó jellegű szédülés.

Látászavarok, homályos látás, szemhéjgyulladás, szürke hályog, a szemfehérje gyulladása, a szem szaruhártyájának károsodása, hallászavarok, a látótér beszűkülése.

Duzzanat, vérzés, magas vérnyomás, gyors szívritmus, látható vénamegnagyobbodás, a vérerek tágulása.

Gyomor-bélrendszeri rendellenesség, májelégtelenség, a hasnyálmirigy gyulladása.

Változások a hajban, herpesz, körömrendellenesség, gennyes kiütések, savókiáramlás a bőrben, bőrelszíneződés.

Izomgyengeség.

Fehérjék a vizeletben, rendellenes veseműködés.

Hátfájás, bőrfertőzés, láz, parazita-fertőzés, rendellenes labor értékek, nyálkahártya-rendellenesség, daganat.

Ritka mellékhatás a heveny hasnyálmirigy-gyulladás, a fejet érintő vérzés és májelégtelenség.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Targretint tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén feltüntetett lejárati idő után ne szedje a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó. A tartályt tartsa jól lezárva.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszerével. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Targretin

Minden Targretin kapszula hatóanyagként 75 mg bexarotént tartalmaz.
Egyéb összetevők: makrogol, poliszorbát, povidon és butil-hidroxianizol.

A kapszula héja zselatint, szorbitot és speciális glicerín keverékét (glicerín, szorbit-anhidridek (1,4-szorbitán), mannit és víz), titán-dioxidot (E171) és jelölő festéket (SDA 35A alkohol (etil-alkohol és etil-acetát), propilénglikol (E1520), fekete vasoxid (E172), polivinil-acetát-ftalát, tisztított víz, izopropil-alkohol, makrogol 400, ammónium-hidroxid 28%) tartalmaz.

Milyen a Targretin külleme és mit tartalmaz a csomagolás

Targretin szájon át történő alkalmazásra szánt lágy kapszula. Fehér műanyag tartályban, 100-as kiszerelésben kapható.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

Creapharm Industry
29 rue Leon Faucher
51100 Reims
Franciaország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

H.A.C. Pharma

contact-targretin@hacpharma.com

България

H.A.C. Pharma

contact-targretin@hacpharma.com

Česká republika

H.A.C. Pharma

contact-targretin@hacpharma.com

Danmark

H.A.C. Pharma

contact-targretin@hacpharma.com

Deutschland

H.A.C. Pharma

contact-targretin@hacpharma.com

Eesti

H.A.C. Pharma

contact-targretin@hacpharma.com

Ελλάδα

ΑΡΡΙΑΝΙ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.

Τηλ: + 30 210 668 3000

España

H.A.C. Pharma

contact-targretin@hacpharma.com

France

H.A.C. Pharma

contact-targretin@hacpharma.com

Hrvatska

H.A.C. Pharma

contact-targretin@hacpharma.com

Ireland

H.A.C. Pharma

contact-targretin@hacpharma.com

Ísland

H.A.C. Pharma

contact-targretin@hacpharma.com

Italia

H.A.C. Pharma

contact-targretin@hacpharma.com

Lietuva

H.A.C. Pharma

contact-targretin@hacpharma.com

Luxembourg/Luxemburg

H.A.C. Pharma

contact-targretin@hacpharma.com

Magyarország

H.A.C. Pharma

contact-targretin@hacpharma.com

Malta

H.A.C. Pharma

contact-targretin@hacpharma.com

Nederland

H.A.C. Pharma

contact-targretin@hacpharma.com

Norge

H.A.C. Pharma

contact-targretin@hacpharma.com

Österreich

H.A.C. Pharma

contact-targretin@hacpharma.com

Polska

H.A.C. Pharma

contact-targretin@hacpharma.com

Portugal

H.A.C. Pharma

contact-targretin@hacpharma.com

România

H.A.C. Pharma

contact-targretin@hacpharma.com

Slovenija

H.A.C. Pharma

contact-targretin@hacpharma.com

Slovenská republika

H.A.C. Pharma

contact-targretin@hacpharma.com

Suomi/Finland

H.A.C. Pharma

contact-targretin@hacpharma.com

Κύπρος
ΑΡΡΙΑΝΙ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε
Τηλ: + 30 210 668 3000
(Ελλάδα)

Sverige
H.A.C. Pharma
contact-targretin@hacpharma.com

Latvija
H.A.C. Pharma
contact-targretin@hacpharma.com

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.