

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Targretin 75 mg mjúk hylki

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hylki inniheldur 75 mg bexaróten

Hjálparefni með þekkta verkun: Sorbitól

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Mjúkt hylki

Ljóst hylki sem inniheldur vökva, dreifu og er áprentað með „Targretin“.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Targretin er ætlað til meðferðar á húðeinkennum hjá fullorðnum sjúklingum með langt gengin T-frumueitilæxli í húð, CTCL (cutaneous T-cell lymphoma), þar sem að minnsta kosti ein kerfismeðferð (systemic) hefur brugðist.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Einungis læknað með reynslu af meðferð sjúklinga með CTCL skulu hefja bexarótenmeðferð og fylgja henni eftir.

Skammtar

Ráðlagður upphafsskammtur er 300 mg/m²/dag. Reikna skal út upphafsskammt miðað við líkamsyfirborð sem hér segir:

Tafla 1 Ráðlagður upphafsskammtur

Upphafsskammtur (300 mg/m ² /dag)		Fjöldi 75 mg Targretin-hylkja
Líkamsyfirborð (m ²)	Heildardagsskammtur (mg/dag)	
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

Leiðbeiningar um aðlögun skammta

300 mg/m²/dag skammti má breyta í 200 mg/m²/dag og síðan í 100 mg/m²/dag eða hætta notkun um stundarsakir ef þess gerist þörf vegna eituráhrifa. Þegar stjórn hefur náðst á eituráhrifum má auka

skammtinn varlega. Með viðeigandi klínísku eftirliti kunna einstaka sjúklingar að hafa gagn af skömmtum sem eru stærri en 300 mg/m²/dag. Ekki hefur verið lagt mat á stærri skammta en 650 mg/m²/dag hjá sjúklingum með CTCL. Í klínískum rannsóknum var bexaróten gefið sjúklingum með CTCL í allt að 118 vikur. Halda skal meðferð áfram svo lengi sem sjúklingur hefur af henni ávinning.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun bexaróten hjá börnum (undir 18 ára). Engar upplýsingar liggja fyrir.

Aldraðir sjúklingar

Af heildarfjölda sjúklinga með CTCL í klínískum rannsóknum voru 61% 60 ára eða eldri, og 30% 70 ára eða eldri. Ekki sást neinn munur á öryggi hjá hópnum í heild 70 ára eða eldri miðað við yngri sjúklinga, en ekki er hægt að útiloka aukið næmi fyrir bexaróteni hjá sumum eldri einstaklingum. Nota skal venjulegan skammt hjá öldruðum.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Engar formlegar rannsóknir hafa verið gerðar á sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Klínískar lyfjahvarfaupplýsingar benda til þess að brotthvarf bexaróten og umbrotsefna þess með þvagi gegni litlu hlutverki í útskilnaði bexaróten. Áætluð nýrnaúthreinsun var minni en 1 ml/mínútu hjá öllum sjúklingum sem lagt var mat á. Í ljósi takmarkaðra upplýsinga skal hafa náði eftirlit með sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi meðan á bexarótenmeðferð stendur.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Targretin hylki eru til inntöku einu sinni á dag með mat. Ekki má tyggja hylkin.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Meðgangi og brjóstagjöf.

Konur á barneignaraldri sem ekki nota öruggar getnaðarvarnir.

Saga um brisbólgu.

Kólesterólhækkun sem ekki hefur náðst stjórn á.

Þríglýseríðhækkun sem ekki hefur náðst stjórn á.

Ofgnótt A vítamíns.

Skjaldkirtilssjúkdómur sem ekki hefur náðst stjórn á.

Skert lifrarstarfsemi.

Sýking.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Almennt

Nota skal Targretin hylki með varúð hjá sjúklingum með þekkt ofnæmi fyrir retínóíðum. Engin klínísk tilfelli um vixlverkun hafa verið skráð. Sjúklingar, sem nota bexaróten, ættu ekki að gefa blóð sem ætlað er til blóðgjafar. Bútýlerað hýdroxýanísól, innihaldsefni í Targretin, hefur ertandi áhrif á slímhúð og skal því kyngja hylkjunum heilum.

Fitur

Hækkun á blóðfitum tengt bexarótennotkun í klínískum rannsóknum. Mæla skal blóðfitur á fastandi maga (þríglýseríð og kólesteról) áður en meðferð með bexaróteni hefst, og þar á eftir vikulega þar til ákvörðuð hefur verið svörin hvað blóðfitur varðar við bexaróteni, en það tekur að öllu jöfnu tvær til fjórar vikur, og síðan eigi sjaldnar en mánaðarlega. Þríglýseríðgildi á fastandi maga ættu að vera eðlileg eða færð í eðlilegt horf með viðeigandi innngripi áður en meðferð með bexaróteni hefst. Gera skal allt sem unnt er til að viðhalda þríglýseríðgildum undir 4,52 mmól/l til þess að draga úr hættu á

klínískum afleiðingum. Ef þríglýseríðgildi á fastandi maga eru há eða hækka meðan á meðferð stendur er ráðlagt að hefja fitulækkandi meðferð og, ef nauðsynlegt þykir, að minnka skammta (úr 300 mg/m²/dag af bexaróteni í 200 mg/m²/dag, og ef þörf krefur í 100 mg/m²/dag) eða stöðva meðferð. Upplýsingar úr klínískum rannsóknum benda til þess að samhliða gjöf atorvastatíns hafi engin áhrif á bexarótenþéttni. Hins vegar leiddi samhliða gjöf gemfibrózils til umtalsverðra hækkana á blóðþéttni bexarótens og því er ekki mælt með því að gefa gemfibrózíl samhliða bexaróteni (sjá kafla 4.5). Kólesterólhækkunarir í sermi skal meðhöndla samkvæmt viðteknum meðferðarúrræðum.

Brisbólga

Í klínískum rannsóknum hefur verið greint frá bráðabrisbólgu í tengslum við hækkuð þríglýseríðgildi í sermi á fastandi maga. Sjúklinga með CTCL, sem eru í áhættuhópi hvað varðar brisbólgu (t.d. fyrri tilvik brisbólgu, hækkun á blóðfitu sem ekki hefur náðst stjórn á, óhófleg áfengisneysla, sykursýki sem ekki hefur náðst stjórn á, gallvegssjúkdómur og notkun lyfja sem vitað er að auka þríglýseríðgildi eða tengjast eitúráhrif á bris), skal ekki meðhöndla með bexaróteni, nema því aðeins að hugsanlegur ávinningur sé áhættunni yfirsterkari.

Afbrigðilegar niðurstöður úr lifrarprófum

Greint hefur verið frá hækkunum á lifrarprófum sem tengjast notkun bexarótens. Miðað við upplýsingar úr klínískum prófunum sem enn standa yfir gengu hækkunarir á lifrarprófum yfir innan mánaðar hjá 80% sjúklinga eftir að skammtur var minnkaður eða meðferð hætt. Finna skal grunnigildi lifrarprófa og hafa skal náði vikulegt eftirlit með lifrarprófum fyrsta mánuðinn og síðan mánaðarlega. Íhuga skal að fresta eða stöðva gjöf bexarótens ef niðurstöður úr prófum eru hærri en þrisvar sinnum efri mörk eðlilegra gilda hvað varðar SGOT/AST, SGPT/ALT eða bilirúbíns.

Breytingar á skjaldkirtilsprófum

Vart hefur orðið breytinga á skjaldkirtilsprófum hjá sjúklingum sem gefið er bexaróten og sést þá oftast afturkræf lækkan á skjaldhormóni (heildarþýroxíni [heildar-T₄]) og skjaldvakakveikjugildum (TSH). Finna skal grunnigildi skjaldkirtilsprófa og fylgjast síðan með gildum að minnsta kosti mánaðarlega meðan á meðferð stendur og eftir því sem þörf krefur vegna einkenna sem benda til vanstarfsemi skjaldkirtils. Sjúklingar á bexarótenmeðferð sem sýna einkenni vanstarfsemi skjaldkirtils hafa verið meðhöndlaðir með skjaldvakahormónum og hafa þá einkennin gengið til baka.

Hvítfrumnaþæð

Greint hefur verið frá hvítfrumnaþæð sem tengist bexarótenmeðferð í klínískum rannsóknum. Meirihluti tilvika gekk til baka eftir að skammtur var minnkaður eða meðferð hætt. Finna skal gildi hvítra blóðkorna með deilitalningu áður en meðferð hefst, vikulega á fyrsta mánuði en síðan mánaðarlega.

Blóðleysi

Í klínískum rannsóknum hefur verið greint frá blóðleysi sem tengist bexarótenmeðferð. Finna skal gildi blóðrauða áður en meðferð hefst, vikulega á fyrsta mánuði en síðan mánaðarlega. Blóðrauðalækkunarir skal meðhöndla samkvæmt viðteknum meðferðarúrræðum.

Geðræn vandamál

Greint hefur verið frá geðdeyfð, versnandi geðdeyfð, kvíða og skapbreytingum hjá sjúklingum sem fengu meðferð með altækum retínóíðum, þar með talið bexaróteni. Gæta skal sérstakrar varúðar hjá sjúklingum með sögu um þunglyndi. Fylgjast skal með sjúklingum m.t.t. einkenna um geðdeyfð og vísa þeim í viðeigandi meðferð ef þörf krefur. Árvekni fjölskyldu eða vana getur verið gagnleg til að greina versnandi geðheilsu.

Ógegnisæi augasteins

Eftir meðferð með bexaróteni varð hjá sumum sjúklingum vart ógegnisæis augasteins, sem ekki hafði greinst áður, eða breytingar á gegnsæi augasteins þar sem ógegnisæi var þegar til staðar, en slíkt tengdist ekki meðferðarlengd eða útsetningarskömmum. Vegna þess hversu algengt drer var, og vegna eðlilegrar tíðni drermyndunar hjá því þýði eldri sjúklinga, sem þátt tók í klínísku rannsóknunum, voru engin augljós tengsl milli nýgengis ógegnisæismyndunar á augasteini og bexarótengjafar. Sú aukaverkun langvarandi bexarótenmeðferðar að valda ógegnisæi augasteins hjá

mönnum hefur hins vegar ekki verið útilokuð. Sjúklingar sem meðhöndlaðir eru með bexaróteni og verða varir við sjónvandamál ættu að gangast undir viðeigandi augnskoðun.

A-vítamín uppbót

Vegna tengsla milli bexarótens og A-vítamíns skal ráðleggja sjúklingum að takmarka notkun A-vítamín bætiefna við ≤ 15.000 AE/dag til að koma í veg fyrir hugsanleg eituráhrif.

Sjúklingar með sykursýki

Gæta skal varúðar við gjöf bexarótens hjá sjúklingum sem nota insúlín, lyf sem auka seytingu insúlíns (t.d. súlfónýlúrealyf), eða lyf sem auka insúlínnaemi (t.d. thiazólídíníón). Miðað við þekktan verkunarmáta getur bexaróten hugsanlega aukið virkni þessara efna og þannig valdið blóðsykurslækkun. Ekki hefur verið greint frá neinum tilfellum blóðsykurslækkunar í tengslum við bexarótenmeðferð eina sér.

Ljósnaemi

Notkun sumra retínóíða hefur verið tengd ljósnaemi. Sjúklingum skal ráðlagt að varast sólarljós og forðast ljósabekki meðan á meðferð með bexaróteni stendur þar sem *in vitro* gögn benda til þess að bexaróten geti aukið ljósnaemi.

Getnaðarvarnarlyf til inntöku

Bexaróten getur hugsanlega hvatt efnaskiptaensím og þannig fræðilega minnkað virkni getnaðarvarnarlyfja sem innihalda östrógen-prógestógenblöndur. Eigi því að meðhöndla konu á barneignaraldri með bexaróteni þarf jafnframt því að nota getnaðarvörn sem ekki byggist á hormónum, þar sem bexaróten tilheyrir meðferðarflokki þar sem hætta á vansköpun er mikil.

Börn

Ekki er mælt með notkun Targretins hjá börnum (undir 18 ára).

Targretin inniheldur lítið magn af sorbitóli og því skulu sjúklingar með sjaldgæft, arfgengt frúktósaóþol ekki taka lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Áhrif annarra lyfja á bexaróten

Engar formlegar rannsóknir til að meta lyfjamilliverkanir við bexaróten hafa farið fram. Á grundvelli oxunar bexarótens fyrir tilstilli cýtókróms P450 3A4 (CYP3A4) getur samhliða gjöf með öðrum CYP3A4 ensímhvarfefnum, s.s. ketókónazóli, ítrakónazóli, próteasahemlum, claríthrómýcíni og erýthrómýcíni, fræðilega leitt til aukinnar bexarótenþéttni í plasma. Ennfremur getur samhliða gjöf með CYP3A4-hvötum, s.s. rifampicíni, fenýtóíni, dexametasóni og fenóbarbítali, fræðilega valdið lækkun á bexarótenþéttni í plasma.

Viðhafa skal varúð ef um er að ræða gjöf með CYP3A4-hvarfefnum, sem hafa þröngt verkunarsvið, þ.e. ónæmisbælandi efnum (sýklósporíni, takrólímusi, sírólímusi), svo og CYP3A4-hvörfuðum frumudrepandi efnum, þ.e. sýklófosfamíði, etóposíði, finasteríði, ífosfamíði, tamoxípeni, vinkaalkalóíðum.

Þýðisgreining á bexarótenþéttni í plasma sjúklinga með CTCL benti til þess að samhliða gjöf gemfibrózís leiddi til verulega aukinnar bexarótenþéttni í plasma. Verkunarháttur þessarar milliverkunar er óþekkt. Við svipaðar aðstæður voru engin áhrif á bexarótenþéttni við samhliða gjöf atorvastatíns eða levóthýroxíns. Ekki er mælt með samhliða gjöf gemfibrózís og bexarótens.

Áhrif bexarótens á önnur lyf

Vísbendingar eru um að bexaróten kunni að kalla fram CYP3A4. Þannig getur endurtekin gjöf bexarótens hvatt eigin umbrot, sérstaklega við notkun stærri skammta en $300 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$, aukið hraða efnaskipta og minnkað plasmáþéttni annarra efna sem umbrotin eru fyrir tilstilli cýtókróms P450 3A4, s.s. tamoxífens. Til dæmis getur bexaróten dregið úr virkni getnaðarvarnarlyfja til inntöku (sjá kafla 4.4 og kafla 4.6).

Bexaróten getur mögulega aukið virkni insúlíns, lyfja sem auka seytingu insúlíns (t.d. súlfónýlúrealyf) og lyfja sem auka insúlínnæmi (t.d. thíazólídíndíónlyf) og valdið þannig blóðsykurslækkun (sjá kafla 4.4).

Milliverkanir í rannsóknarstofuprófum

CA125 mæligildi hjá sjúklingum með krabbamein í eggjastokkum kunna að hækka við bexarótenmeðferð.

Milliverkanir við mat

Í öllum klínískum prófunum voru sjúklingum gefin þau fyrirmæli að taka Targretin hylki með eða strax á eftir máltíð. Í einni klínískri rannsókn voru bexaróten AUC og C_{max} gildi í plasma verulega hækkuð eftir neyslu fituríkrar máltíðar en eftir inntöku glúkósalausnar. Vegna þess að upplýsingar úr klínískum prófunum varðandi öryggi og virkni byggjast á gjöf með mat er mælt með að gefa Targretin hylki með mat.

Á grundvelli oxunarefnaskipta bexarótens fyrir tilstilli cýtókróms P450 3A4 getur greipaldinsafi fræðilega leitt til aukinnar bexarótenþéttni í plasma.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engar fullnægjandi upplýsingar liggja fyrir um notkun bexarótens á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun. Á grundvelli samanburðar á útsetningu dýra og manna fyrir bexaróteni hafa ekki verið ákvörðuð öryggismörk hvað varðar vansköpunarvaldandi áhrif hjá mönnum (sjá kafla 5.3). Ekki má nota bexaróten á meðgöngu (sjá kafla 4.3).

Ef lyfið er notað í ógáti á meðgöngu, eða ef sjúklingurinn verður barnshafandi á meðan lyfið er notað, skal upplýsa sjúklinginn um hugsanlega áhættu fyrir fóstrið.

Getnaðarvarnir karla og kvenna

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með bexaróten stendur. Fá skal neikvæða niðurstöðu úr næmu þungunarprófi (t.d. serum beta-human chorionic gonadotropin, beta-HCG) innan einnar viku áður en bexarótenmeðferð hefst. Nota skal örugga getnaðarvörn frá því að neikvæð niðurstaða hefur fengist úr þungunarprófi, þegar meðferð er hafin, meðan á meðferðinni stendur og í að minnsta kosti einn mánuð eftir að meðferð lýkur. Þegar getnaðarvarnir eru taldar nauðsynlegar er mælt með því að nota tvær gerðir örugggra getnaðarvarna samtímis. Bexaróten getur hugsanlega aukið virkni efnaskiptaensíma og þannig fræðilega minnkað virkni getnaðarvarnalyfja sem innihalda östrógen-prógestógenblöndur (sjá kafla 4.5). Ef meðhöndla skal konu á barneignaraldri með bexaróteni er því mælt með að nota jafnframt aðra getnaðarvörn, sem ekki byggist á hormónum. Karlkynssjúklingar, sem hafa samfarir við konur sem eru barnshafandi, hugsanlega barnshafandi eða kunna að verða barnshafandi, skulu nota smokka við samfarir meðan bexaróten er notað og í að minnsta kosti einn mánuð eftir síðasta skammt.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort bexaróten skilst út í brjóstamjólk. Konur sem hafa barn á brjósti eiga ekki að nota bexaróten.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif bexarótens á frjósemi hjá mönnum. Nokkur áhrif sem komu fram hjá karlkyns hundum hafa verið skráð (sjá kafla 5.3). Ekki er hægt að útiloka áhrif á frjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Hins vegar hefur verið greint frá sundli og sjónvandamálum hjá sjúklingum sem taka Targretin. Sjúklingar sem verða varir við sundl eða sjónvandamál meðan á meðferð stendur mega ekki aka eða nota vélar.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Öryggi bexarótens hefur verið rannsakað í klínískum rannsóknum hjá 193 sjúklingum með CTCL sem fengu bexaróten í allt að 118 vikur og hjá 420 krabbameinssjúklingum sem ekki þjáðust af CTCL í öðrum rannsóknum.

Hjá 109 sjúklingum með CTCL, sem meðhöndlaðir voru með ráðlögðum 300 mg/m²/dag byrjunarskammti, voru algengustu aukaverkanir, sem greint var frá: hækkun á blóðfitu ((aðallega hækkun á þríglyseríði) 74%), skjaldvakabrestur (29%), kólesterólshækkun (28%), höfuðverkur (27%), hvítfrumnafæð (20%), kláði (20%), þróttleysi (19%), útbrot (16%), skinnflagningsbólga (15%), og verkir (12%).

Tafla yfir aukaverkanir

Greint var frá eftirfarandi lyfjatengdum aukaverkunum í klínískum rannsóknum á sjúklingum með CTCL (N=109) sem meðhöndlaðir voru með ráðlögðum 300 mg/m²/dag byrjunarskammti. Tíðni aukaverkana er flokkuð á eftirfarandi hátt: mjög algengar (> 1/10), algengar (> 1/100, < 1/10), sjaldgæfar (> 1/1.000, < 1/100), mjög sjaldgæfar (> 1/10.000, < 1/1.000), og koma örsjaldan fyrir (< 1/10.000).

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 2 Aukaverkanir sem greint var frá hjá sjúklingum í klínískum rannsóknum

Flokkun eftir líffærum (MedDRA hugtök*)	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar
Blóð og eitlar	Hvítfrumnafæð	Eitilæxlislik viðbrögð Eitilstækkun Fölkornablóðleysi ^{1,2,3} (hypochromic anemia)	Blóðmeið Purpuri Blóðstorkunarraskanir Lengdur blóðstorkunartími ^{2,3} Blóðleysi ¹ Blóðflagnafæð ³ Blóðflagnafjölgun Eósíníklafjöld ¹ Hvítfrumnafjölgun ² Fjölgun eitilfrumna
Innkirtlar	Skjaldvakabrestur	Skjaldkirtilstruflun	Skjaldvakaeitrun
Efnaskipti og næring	Hækkun á blóðfitum Kólesterólshækkun í blóði	Þyngdaraukning Aukið SGOT Aukið SGPT Hækkun á LDH Hækkun á kreatíní Prótínlækkun í blóði	Þvagsýrugigt Hækkun á bilirúbíní í blóði ^{1,3} Hækkun á blóðnitrí ¹ Lækkun á HDL
Taugakerfi		Sundl Snertiskynsminnkun Svefnleysi	Ósamhæfðar hreyfingar Taugakvilli Svimi Ofurskynnæmi Geðdeyfð ^{1,2,3} Óróleiki

Flokkun eftir líffærum (MedDRA hugtök*)	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar
Augu		Þurrkur í augum Augnkvilli	Ákveðin tegund drers ^{1,2,3} Sjóndepra ³ Sjónsviðsgalli Löskun á hornhimnum Afbrigðileg sjón ^{1,2,3} Hvarmaþroti Tárubólga ³
Eyru og vöfundarhús		Heyrnarleysi	Eyrnakvilli
Hjarta			Hraðtaktur
Æðar		Bjúgur í útlimum	Blæðing Háþrýstingur Bjúgur ³ Æðavíkkun ^{1,2,3} Bláæðarhnútar
Meltingarfæri		Uppköst Niðurgangur ^{1,3} Klígja ³ Minnkuð matarlyst ¹ Óeðlileg lifrarpróf Varabólga ² Munnþurrkur ^{2,3} Hægðatregða Uppþemba	Brisbólga ^{1,3} Lifrabílnun Meltingarfærakvilli ¹
Húð og undirhúð	Skinnflagningsbólga Kláði Útbrot	Húðsár Skalli ¹ Ofvöxtur í húð Hnökri í húð Gelgjubólur Svitamyndun Húðþurrkur ^{2,3} Húðkvilli	Sermisútferð ¹ Áblástur Graftarbóluútbrot Litabreyting í húð ³ Hárvilli ¹ Naglakvilli ^{1,3}
Stoðkerfi og stoðvefur		Beinverkir Liðverkir Vöðvaþrautir	Vöðvaslen ¹
Nýru og þvægfæri			Albúmínmiga ^{1,3} Afbrigðileg nýrnastarfsemi
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Verkur Höfuðverkur Þróttleysi	Ofnæmisviðbrögð Sýking Kuldahrollur ¹ Kviðverkir Breytt hormónagildi ¹	Æxli Hiti ^{1,2,3} Húðbeðsbólga Sýkingar af völdum sníkla Slímhúðarkvilli ³ Bakverkir ^{1,2,3} Óeðlilegar niðurstöður úr rannsóknarstofuprófum

- 1: aukaverkanir sem oftast varð vart þegar bexaróten var gefið í skammti sem nemur > 300 mg/m²/dag.
- 2: aukaverkanir sem oftast varð vart þegar bexaróten var gefið í skammti sem nemur 300 mg/m²/dag hjá krabbameinssjúklingum sem ekki voru haldnir CTCL.
- 3: aukaverkanir sem oftast varð vart þegar bexaróten var gefið í skammti sem nemur > 300 mg/m²/dag (samanborið við 300 mg/m²/dag sem gefin voru CTCL sjúklingum) hjá krabbameinssjúklingum sem ekki voru haldnir CTCL.

Fleiri aukaverkanir sem vart varð þegar lyfið var gefið í stærri skammti en mælt er með eða ekki samkvæmt ábendingum (þ.e. gefið gegn CTCL í upphafsskammti > 300 mg/m²/dag eða gefið sjúklingum sem ekki þjást af CTCL krabbameini):

Aukaverkanir sem nýlega hafa komið fram

Marblettir, depilblæðingar, afbrigðileg hvít blóðkorn, minnkuð trombóplastín, afbrigðileg rauð blóðkorn, vessaþurrð, aukin gulbúskveikja, þyngdartap, aukinn alkalískur fosfatasi, aukinn kreatínín-fosfókínasi, aukinn lípasi, óeðlileg blóðkalsíumhækkun, mígreni, úttaugabólga, náladofi, ofstæling, ringlun, kvíði, tilfinningalegur óstöðugleiki, svefndrungi, minnkuð kynhvöt, taugaveiklun, náttblinda, augntin, táraseytingartruflun, eynasuð, brenglað bragðskyn, brjóstverkur, hjartsláttartruflun, útæðakvilli, óstaðbundinn bjúgur, blóðhósti, mæði, aukinn hósti, skútabólga, kokbólga, kyngingartregða, sár í munni, hvítuveppasýking í munni, munnbólga, meltingartruflanir, þorsti, óeðlilegar hægðir, ropi, blöðruútbrot (vesicobullous rash), dröfnuörðuútbrot, sinadráttur í fótleggjum, blóðmiga, flensuheilkenni, verkur í grindarholi og líkamslykt.

Einnig hefur verið greint frá einstökum tilvikum um eftirfarandi: Beinmergsbæling, minnkað prótrombín, minnkuð gulbúskveikja, aukinn amýlasi, blóðnatríumlækkun, blóðkalíumlækkun, hækkun á þvagsýru í blóði, blóðkólesteróllækkun, blóðfitulækkun, blóðmagnesiumlækkun, afbrigðilegt göngulag, hálfðvali, náladofi umhverfis munn, afbrigðileg hugsun, augnverkur, vökvaskortur, innanbastmargúll, hjartabilun, hjartsláttarónot, blóðnasir, æðatruflun, fölvi, lungnabólga, öndunartruflun, lungnakvilli, fleiðrukvilli, gallblöðrubólga, lifrarskemmd, gula, gallteppugula, sortusaur, uppköst, barkakýlikrampi, endaparmshreinsun, nefslímubólga, aukin matarlyst, tannholdsbólga, ristill, sóri, kýlasótt, snertihúðbólga, flasa, skæningshúðbólga, liðbólga, liðtruflun, þvagateppa, minnkuð þvagliát, ofsamiga, næturþvagliát, getuleysi, afbrigðileg þvagliát, stækkun brjósta, krabbamein, ljósnæmisviðbrögð, bjúgur í andliti, lasleiki, veirusýkingar, stækkaður kviður.

Nýgengi meirihluta aukaverkana var hærra við skammta sem voru stærri en 300 mg/m²/dag. Almennu gengu þær til baka án eftirstöðva við minnkun skammta eða stöðvun lyfjameðferðar. Meðal 810 sjúklinga, sem meðhöndlaðir voru með bexaróteni, þ.m.t. þeirra sem ekki voru haldnir illkynja sjúkdómi, voru þrjú alvarleg tilvik um aukaverkanir sem leiddu til dauða (bráðabrisbólga, innanbastmargúll og lifrabilun). Af þessum þremur tilvikum var lifrabilun, sem seinna var ákvarðað að tengdist ekki bexaróteni, það eina sem kom upp hjá CTCL sjúklingi.

Skjaldvakabrestur kemur venjulega fram 4-8 vikum eftir upphaf meðferðar. Hann kann að vera án einkenna, svarar meðferð með týroxíni og gengur til baka þegar notkun lyfsins er hætt.

Bexaróten hefur aðrar aukaverkanir en önnur sértæk retínóíðlyf til inntöku sem ekki tengjast retínóíð X viðtaka (retinoid X receptor, RXR). Vegna þess að bexaróten binst aðallega við RXR er ólíklegra að það hafi eitúráhrif á slímhúð og húð, neglur og hár; valdi liðverkjum og vöðvaþrautum. Oft er greint frá tilvikum um slíkt þegar notuð eru lyf sem bindast retínóíðsýruviðtökum (RAR, retinoic acid receptors).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtn

Engin klínísk reynsla er af ofskömmtn við notkun Targretin. Hvers kyns ofskömmtn skal meðhöndla með stuðningsmeðferð sem miðast við þau einkenni sem sjúklingurinn sýnir.

Bexarótenskammtar allt að 1000 mg/m²/dag hafa verið gefnir í klínískum rannsóknum án nokkurra bráðaeitúráhrifa. Rottur þöldu staka 1500 mg/kg (9000 mg/m²) skammta og hundar 720 mg/kg (14.400 mg/m²) án marktækra eitúráhrifa.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: önnur æxlishefjandi lyf, ATC-flokkur: L01XF03

Verkunarháttur

Bexaróten er samtengt efnasamband sem verkar líffræðilega með sértækri bindingu og virkjun RXR viðtakanna þriggja: α , β , og γ . Þegar þessir viðtakar hafa verið virkjaðir starfa þeir sem umritunarþættir sem hafa áhrif á ferli svo sem sérhæfingu frumna og fjölgun, stýrðan frumudauða og insúlínæmingu. Hæfni RXR-viðtakanna til að mynda misleitar tvennur með ýmsum viðtökum, sem mikilvægir eru í starfsemi frumna og í lífeðlisfræði, bendir til þess að líffræðileg virkni bexarótens sé margbreytilegri en þeirra efnasambanda sem virkja RAR-viðtakana.

In vitro hamlar bexaróten vexti æxlisfrumulína sem rekja uppruna sinn til blóðmyndandi frumna og flögufrumna. *In vivo* veldur bexaróten æxlisjöðnun hjá sumum dýralíkönum og kemur í veg fyrir æxlismyndun í öðrum. Hins vegar er nákvæmur verkunarmáti bexarótens við meðferð T-frumueitilæxla í húð (CTCL) ekki þekktur.

Niðurstöður úr klínískum rannsóknum

Bexarótenhlyki voru metin í klínískum rannsóknum á 193 sjúklingum með CTCL en hjá 93 þeirra var sjúkdómurinn langt genginn og hafði reynst svara illa fyrri kerfismeðferð. Hjá þeim 61 sjúklingi, sem meðhöndlaður var með 300 mg/m²/dag byrjunarskammti, var heildarsvörunarhlutfall, skv. almennu mati læknis, 51% (31/61) og hlutfall klínískt fullkominnar svörunar nam 3%. Svörun var einnig metin samkvæmt heildartölu fimm klínískra teikna (stærð yfirborðs, hörundsroða, hækkun skellna, hreistrun og upplitun/litaraukningu) þar sem einnig var tekið mið af öllum merkjum CTCL utan húðar. Heildarsvörunarhlutfall skv. þessu samsetta mati var 31% (19/61) og hlutfall klínískt fullkominnar svörunar nam 7% (4/61).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Frásogs/skammtahlutfall: Lyfjahvörf voru línuleg að 650 mg/m² skammti. Lokahelmingunartími losunar var almennt á bilinu 1-3 klukkustundir. Eftir endurtekna skammtagjöf einu sinni á dag við skammtastærð, sem nam ≥ 230 mg/m², voru C_{max} og AUC hjá sumum sjúklingum lægri en við samsvarandi stakskammtsgildi. Engin merki voru um langvarandi uppsöfnun. Þegar notuð var sú skammtastærð (300 mg/m²), sem mælt er með að tekin sé daglega, voru lyfjahvarfasnið bexarótens svipuð við stakskammt og endurtekna skammta.

Dreifing

Prótínbinding/dreifing: Bexaróten binst í afar miklum mæli (> 99%) við blóðvökvaprótín. Ekki hefur verið lagt mat á upptöku bexarótens í líffæri eða vefi.

Umbrot

Umbrot: Meðal umbrotsefna bexarótens í plasma eru 6- og 7-hýdroxý-bexaróten og 6- og 7-oxó-bexaróten. *In vitro* rannsóknir benda til glúkúroneringar sem umbrotsleiðar og að cýtókróm P450 3A4 sé megincýtókróm-P450-samsætuensímið sem veldur myndun oxunarumbrotsefnanna. Miðað við *in vitro* bindinguna og retínóíðviðtakavirkjunarsnið umbrotsefnanna, og miðað við hlutfallslegt magn einstakra umbrotsefna í plasma hafa umbrotsefnin lítil áhrif á lyfjafræðilegt snið retínóíðviðtakavirkjunar bexarótens.

Brotthvarf

Útskilnaður: Hvorki bexaróten né umbrotsefni þess skiljast út í þvagi svo að nokkru nemi. Áætluð úthreinsun bexarótens um nýru er minni en 1 ml/mínútu. Útskilnaður um nýru er ekki mikilvæg losunarleið bexarótens.

Lyfjahvörf hjá sérstökum sjúklingahópum

Aldur: Samkvæmt niðurstöðum úr þýðisgreiningu á lyfjahvörfum, sem unnin var úr gögnum 232 sjúklinga á aldrinum ≥ 65 ára og 343 sjúklinga á aldrinum < 65 ára, hefur aldur ekki tölfræðilega marktæk áhrif á lyfjahvörf bexarótens.

Líkamsþyngd og kyn: Samkvæmt niðurstöðum úr þýðisgreiningu á lyfjahvörfum, sem unnin var úr gögnum 614 sjúklinga með líkamsþyngd á bilinu 26 til 145 kg, eykst úthreinsun bexarótens með aukinni líkamsþyngd. Kyn hefur engin tölfræðilega marktæk áhrif á lyfjahvörf bexarótens.

Kynþáttur: Samkvæmt niðurstöðum úr þýðisgreiningu á lyfjahvörfum, sem unnin var úr gögnum 540 sjúklinga af hvítum kynstofni og 44 þeldökkra sjúklinga, eru lyfjahvörf bexarótens svipuð hjá blökkumönnum og hvítum. Ekki liggja fyrir fullnægjandi gögn til að meta hugsanlegan mun á lyfjahvörfum bexarótens hjá öðrum kynþáttum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Bexaróten hefur ekki eitiráhrif á erfðaeefni. Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum hafa ekki verið gerðar. Frjósemisrannsóknir hafa ekki verið gerðar. Hins vegar hefur komið fram afturkvæmur sáðfrumnabrestur (28 daga rannsókn) og eistnahrörnun (91 dags rannsókn) hjá ókynþroska hundum. Þegar kynþroska hundum var gefið bexaróten í sex mánuði greindust engin áhrif á eistu. Ekki er hægt að útiloka áhrif á frjósemi. Bexaróten ásamt meirihluta retínóíða var vansköpunarvaldandi og fósturskemmandi hjá rannsóknardýrategund við útsetningu sem hægt er að ná klínískt í mönnum. Óafturkvæmt drer, sem nær til bakhluta augasteins, kom fram hjá rottum og hundum sem meðhöndlaðir voru með bexaróteni við útsetningu sem hægt er að ná klínískt í mönnum. Orsakir þessa eru ekki þekktar. Ekki hefur verið útilokuð sú aukaverkun að langvarandi bexarótenmeðferð valdi drermyndun í mönnum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Innihald hylkis:

makrógól
pólýsorbát
póvídon
bútýlerað hýdroxýanísól

Hylkishúð:

gelatín
sérstök glýcerín-sorbítólblanda (glýcerín, sorbítól, sorbítólanhýdríð (1,4-sorbítan), mannítól og vatn)
títantvíoxíð (E171)
prentblek (SDA 35A alkóhól (etanól og etýlasetat), própýlenglýkól (E1520), svart járnoxíð (E172), pólývínýl asetatphtalat, hreinsað vatn, ísóprópýlalkóhól, makrógól 400, ammóníumhýdroxíð 28%)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

3 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 30 °C.

Geymið glasið vel lokað.

6.5 Gerð fláts og innihald

Háþéttipólýéthýlen glös með öryggisloki (child resistant) sem innihalda 100 hylki

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

H.A.C. Pharma

Péricentre 2

43 Avenue de la Côte de Nacre

14000 Caen

Frakklandi

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/01/178/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 29. mars 2001.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 24. apríl 2006.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Eisai GmbH

Edmund-Rumpler-Straße 3

60549 Frankfurt am Main

Þýskaland

B FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Markaðsleyfishafi skal leggja fram samantektir um öryggi lyfsins í samræmi við skilyrði sem koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og er birtur í vefgátt fyrir evrópsk lyf.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Á ekki við.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM**TEXTI Á YTRI UMBÚÐIR OG TEXTI Á GLAS****1. HEITI LYFS**

Targretin 75 mg mjúk hylki
Bexaróten

2. VIRK(T) EFNI

Eitt hylki inniheldur 75 mg bexaróten.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur sorbitól. Sjá nánari upplýsingar á fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

100 mjúk hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Kyngja skal hylkjunum heilum.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30 °C
Geymið glasið vel lokað

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/01/178/001

13. LOTUNÚMER

Lotunr. Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Targretin 75 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Targretin 75 mg mjúk hylki Bexaróten

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Targretin og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Targretin
3. Hvernig nota á Targretin
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Targretin
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Targretin og við hverju það er notað

Virka efnið í Targretin, bexaróten, tilheyrir flokki lyfja sem þekkt eru sem retínóíðar og eru skyld A-vítamínunum.

Targretin hylki eru notuð af sjúklingum með langt gengin T-frumueitilæxli í húð (cutaneous T-cell lymphoma, CTCL) þegar sjúkdómurinn hefur ekki svarað öðrum meðferðarúrræðum. CTCL er sjúkdómur þar sem ákveðnar frumur í eitlakerfi líkamans, sem nefnast T-eitilfrumur, fá krabbameinseiginleika og hafa áhrif á húð.

2. Áður en byrjað er að nota Targretin

Ekki má nota Targretin:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir bexaróteni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert þunguð eða með barn á brjósti eða ef þú gætir orðið þunguð og notar ekki öruggar getnaðarvarnir.
- ef þú hefur sögu um brisbólgu, hefur háa blóðfitu sem ekki hefur náðst að stjórna (hátt hlutfall kólesteróls eða þríglýseríða í blóði), ef þú ert haldin/n ástandi sem kallast ofgnótt A-vítamíns, ert með skjaldkirtilssjúkdóm sem ekki hefur náðst að stjórna, ert með skerta lifrarstarfsemi eða með sýkingu í líkamanum.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitaðu ráða hjá læknum áður en Targretin er notað

- ef þú ert með þekkt ofnæmi gagnvart retínóíðum (skylt A-vítamínunum), átt við lifrarsjúkdóm að stríða, hefur háa blóðfitu eða tekur lyf sem geta valdið hárrí blóðfitu, ert með sykursýki sem ekki hefur náðst stjórn á, hefur einhvern tíma átt við gallblöðru- eða gallvegssjúkdóma að stríða eða neytir áfengis í óhófi.

- ef þú hefur einhvern tímann átt við geðræn vandamál að stríða, þ.m.t. geðdeyfð, tilhneigingu til árásargirni eða skapsveiflur. Það er vegna þess að taka Targretin getur haft áhrif á skap þitt.

Ef til vill þarf að mæla hversu há blóðfita þín er áður en meðferð hefst, vikulega þar á eftir, og síðan mánaðarlega á meðan þú tekur lyfið.

Teknar verða blóðprufur áður en meðferð hefst til þess að meta lifrar- og skjaldkirtilsstarfsemi þína og til að fylgjast með fjölda rauðra og hvítra blóðkorna. Fylgst verður með þessum þáttum meðan meðferð varir.

Verðir þú vör/var við augnvandamál meðan lyfið er tekið kann að vera nauðsynlegt að fara reglulega í augnskoðun.

Forðastu eins og unnt er að láta sólina skína beint á húðina og forðastu ljósabekki.

Taktu ekki meira en sem nemur 15.000 alþjóðlegum einingum af A-vítamín bætiefnum á dag meðan á meðferð stendur.

Geðheilbrigðisvandamál

Ekki er víst að þú takir eftir breytingum á skapi þínu og hegðun, það er því mjög mikilvægt að þú látir vini þína og fjölskyldu vita að lyfið gæti haft áhrif á skap þitt og hegðun. Þau gætu tekið eftir þessum breytingum og hjálpað þér að bera kennsl á vandamál sem þú þarft að ræða við lækinn um.

Börn og unglingar

Targretin hylki eru ekki ætluð börnum eða unglingum.

Notkun annarra lyfja samhliða Targretin

Láttu lækinn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, s.s.

- ketókónazól og ítrakónazól (gegn sveppasýkingum),
- erýthrómýcín, claríthrómýcín og rifampicín (gegn bakteríusýkingum),
- fenýtóín og fenóbarbítal (gegn flogum),
- gemfibrózíl (til að lækka há blóðfitugildi s.s. þríglýseríð og kólesteról),
- A-vítamín bætiefni, próteasahemlar (gegn veirusýkingum),
- tamoxífen (gegn sumum tegundum krabbameins),
- dexametasón (gegn bólgu),
- insúlín, lyf sem auka seytingu insúlíns eða lyf sem auka insúlínnæmi (gegn sykursýki).

Þetta er mikilvægt þar sem notkun fleiri en einnar tegundar lyfs getur styrkt eða veikt áhrif lyfjanna.

Notkun Targretin með mat eða drykk

Taka skal Targretin með mat (sjá kafla 3). Vinsamlegast hafðu samráð við lækni ef þú borðar reglulega greipaldin eða drekkur reglulega greipaldinsafa, þar sem slíkt getur breytt svörun líkamans við Targretinmeðferð.

Meðganga og brjóstagjöf

Targretin getur haft skaðleg áhrif á fóstur á þroskaskeiði. EKKI NOTA Targretin ef þú ert þunguð eða með barn á brjósti. Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

Ef þú ert á barneignaraldri verður þú að gangast undir þungunarpróf innan viku áður en meðferðin er hafin til að staðfesta að þú sért ekki þunguð. Þú verður að nota örugga getnaðarvörn allan tímann frá því mánuði áður en meðferð hefst og þar til mánuði eftir að þú hættir að taka Targretin. Mælt er með að nota tvenns konar öruggar getnaðarvarnir samtímis. Ef þú ert að taka getnaðarvörn sem byggir á hormónum (t.d. getnaðarvarnapillur) ættir þú að ræða það við lækinn.

Ef þú ert karlmaður og maki þinn er þungaður eða getur orðið barnshafandi verður þú að nota smokka við samfarir meðan þú tekur bexaróten og í að minnsta kosti einn mánuð eftir síðasta skammt.

Akstur og notkun véla

Ekki er vitað hvort Targretin hefur áhrif á hæfni þína til þess að aka bíl eða stjórna vélum. Verðir þú vör/var við sundl eða sjónvandamál meðan á meðferð stendur skaltu ekki aka eða stjórna vélum.

Targretin inniheldur sorbitól og bútýlerað hýdroxýanisól

Targretin inniheldur lítið magn af sorbitóli (tegund sykurs). Hafðu samband við lækinn áður en þú tekur lyfið ef þú hefur óþol gagnvart einhverjum tegundum sykurs.

Bútýlerað hýdroxýanisól hefur ertandi áhrif á slímhúð og skal því kyngja hylkjunum heilum.

3. Hvernig nota á Targretin

Notið lyfið alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Lækinn mun ávíska skammti sem hentar þér.

Ráðlagður skammtur er yfirleitt 4-10 hylki sem taka skal einu sinni á dag. Taktu ávísaðan fjölda hylkja á sama tíma daglega með mat. Taka má hylkin strax á undan, með eða strax á eftir máltíð, eftir því sem hentar. Kyngja skal hylkjunum heilum en ekki tyggja þau.

Hversu lengi skal taka Targretin

Þótt sumir sjúklingar finni fyrir bata innan nokkurra vikna þurfa flestir sjúklingar nokkurra mánaða meðferð eða meira til þess að ná bata.

Ef tekinn er stærri skammtur af Targretin en mælt er fyrir um

Ef þú hefur tekið meira en ávísaðan skammt af Targretin er nauðsynlegt að hafa samband við lækni.

Ef gleymist að taka Targretin

Ef þú gleymir einum skammti skaltu taka daglega skammtinn með næstu máltíð á sama degi og taka síðan venjulegan skammt á venjulegum tíma næsta dag. Ekki á að tvöfalda skammt daginn eftir til þess að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Targretin

Lækinn mun ákvarðar hversu lengi þú tekur Targretin og hvenær hætta má meðferð. Ekki hætta að taka lyfið fyrr en lækinn ráðleggur þér það.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Láttu lækinn vita eins fljótt og auðið er ef þú verður vör/var við að ástand þitt sé að versna meðan þú tekur Targretin. Stundum getur verið nauðsynlegt að breyta skammtinum eða rjúfa meðferð.

Lækinn mun segja þér hvað þú átt að gera.

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum hjá sjúklingum með CTCL sem meðhöndlaðir voru með þeim byrjunarskammti af hylkjum sem mælt er með.

Mjög algengar (sem geta komið fram í fleiri en 1 af hverjum 10 sjúklingum sem fá lyfið):

Lítill fjöldi hvítra blóðkorna.

Minnkuð skjaldkirtilshormónagildi.

Aukning á blóðfitum (þríglýseríðum og kólesteróli).

Húðviðbrögð (kláði, roði, erting, flögnun).

Höfuðverkur, þreyta, verkur.

Algengar (sem geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 10 sjúklingum sem fá lyfið):

Lítill fjöldi rauðra blóðkorna, eitlastækkun, versnun eitilæxlis.

Skjaldkirtilstruflun.

Aukning lifrarensíma, skert nýrnastarfsemi, lág prótingildi í blóði, þyngdaraukning.

Svefnleysi, sundl, minnkað húðskyn.

Þurrkur í augum, heyrnarleysi, óeðlilegar tilfinningar í auga, þ.m.t. erting og þyngslatilfinning.

Þroti í fótleggjum og handleggjum.

Klígja, niðurgangur, munnþurrkur, varþurrkur, lystarleysi, hægðatregða, vindgangur, afbrigðileg lifrarpróf, uppköst.

Húðþurrkur, húðtruflun, hárlos, húðsár, gelgjubólur, húðþykknun, hnökrar í húð, aukin svitamyndun

Liðverkir, beinverkir, vöðvaverkir.

Kuldaþrollur, kviðverkir, ofnæmisviðbrögð, sýking.

Sjaldgæfar (sem geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 100 sjúklingum sem fá lyfið):

Blóðtruflanir, eósinfíklafjöld, hvítfrumnafrjölun, eitlafrumnafrjölun, purpuri, aukinn og minnkaður fjöldi blóðflagna.

Ofvirkur skjaldkirtill.

Aukin gallrauði í blóði, skert nýrnastarfsemi, þvagsýrugigt, minnkað HDL-kólesteról.

Óróleiki, erfðileikar við að halda jafnvægi, geðdeyfð, aukið húðskyn við snertingu, óeðlileg taugaskynjun, svimi.

Afbrigðileg sjón, óskýr sjón, bólga í augnlokum, drer, bólga í augnhvítu, löskun á hornhimnu, eyrntruflun, gallar á sjónsviði.

Bólgur, blæðingar, hár blóðþrýstingur, ör hjartsláttur, sýnileg stækkun bláæða, útvíkkun blóðæða

Maga- og garnatruflun, lifrabíln, bólga í brisi.

Breytingar á hári, áblástur, naglabreytingar, graftarbóluútbrot, sermisútferð, litabreytingar í húð.

Kraftleysi í vöðvum.

Prótín í þvagi, afbrigðileg nýrnastarfsemi.

Bakverkir, húðsýking, hiti, sýkingar af völdum sníkla, óeðlilegar niðurstöður úr rannsóknarstofuprófum, slímhúðarbreytingar, æxli.

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir sem leitt geta til dauða eru bráðabólga í brisi, blæðing í höfði og lifrabíln.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Targretin

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið við lægri hita en 30 °C. Geymið glasið vel lokað.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Targretin inniheldur

Hvert Targretin hylki inniheldur 75 mg af virka efninu bexaróteni.

Hylkin innihalda einnig hjálparefnin makrógól, pólýsorbitat, póvídon og bútýlerað hýdroxýanisól.

Hylkishúðin inniheldur gelatín, sérstaka glýcerín-sorbitólblöndu (glýcerín, sorbitól, sorbitólanhýdríð (1,4-sorbitan), mannítól og vatn), títantvíoxíð (E171) og prentblek (SDA 35A alkóhól (etanól og etýlasetat), própýlenglýkól (E1520), svart járnoxíð (E172), pólývínýl asetatphtalat, hreinsað vatn, ísóprópýlalkóhól, makrógól 400, ammóníumhýdroxíð 28%).

Lýsing á útliti Targretin og pakkningastærðir

Targretin er afgreitt sem mjúk hylki til inntöku í hvítu plastglasi sem inniheldur 100 hylki.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.