

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Targretin 75 mg minkštosios kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje kapsulėje yra 75 mg beksaroteno.

Pagalbinė (-s) medžiaga (-os), kurios (-ių) poveikis žinomas: sorbitolis.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Minkštoji kapsulė.

Balkšva kapsulė su užrašu „Targretin“; kurioje yra skysta suspensija.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Targretin skirtas progresavusios OTLL (odos T ląstelių limfomos) formoms gydyti suaugusiems pacientams, kurie yra rezistentiški mažiausiai vienam sisteminiam gydymui.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą beksarotenu gali skirti tik gydytojas, kurio specializacija – OTLL gydymas.

Dozavimas

Rekomenduojama pradinė dozė – 300 mg/m² per dieną. Čia nurodytos pradinės dozės atsižvelgiant į kūno paviršiaus plotą:

1 lentelė. Rekomenduojama pradinė dozė

Pradinė dozė (300 mg/m ² per dieną)		Targretin kapsulių po 75 mg skaičius
Kūno paviršiaus plotas (m ²)	Bendra dienos dozė (mg/per dieną)	
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

Dozės keitimas

Dėl toksiškumo 300 mg/m² dienos dozė gali būti sumažinta iki 200 mg/m² dienos dozės, paskui iki 100 mg/m² dienos dozės arba vartojimas laikinai nutraukiamas. Jeigu toksinis poveikis kontroliuojamas, galima vėl skirti pradines dozes. Atitinkamai kliniškai stebint kai kuriems pacientams gali būti taikomos didesnės negu 300 mg/m² dienos dozės. Didesnių negu

650 mg/m² dienos dozių poveikis pacientams, sergantiems OTLL, nebuvo tirtas. Klinikinių tyrimų metu pacientams, sergantiems OTLL, beksarotenas buvo skiriamas iki 118 savaičių. Gydymas turi būti tęsiamas tiek, kiek jis būna veiksmingas.

Vaikų populiacija

Beksaroteno saugumas ir veiksmingumas vaikams (jaunesniems kaip 18 metų) neištirti. Duomenų nėra.

Senyvi pacientai

Iš visų OTLL sergančių pacientų (61% buvo 60 metų arba vyresni, 30% – 70 metų arba vyresni). Nebuvo pastebėta skirtumų saugumo atžvilgiu tarp septyniasdešimtmečių ir vyresnių ar jaunesnių pacientų, tačiau reikia atsižvelgti ir į tai, kad vyresnio amžiaus pacientai beksarotenui gali būti jautresni. Seniems žmonėms turi būti skiriama standartinė dozė.

Pacientai, sergantys inkstų nepakankamumu

Neuvo atlikta jokių oficialių klinikinių tyrimų su pacientais, sergančiais inkstų nepakankamumu. Kliniškai farmakokinetiniai duomenys rodo, kad beksaroteno ir jo metabolitų išsiskyrimas per inkstus sudaro tik mažą jo ekskrecijos iš organizmo dalį. Vertintiems pacientams apytikris beksaroteno inkstų klirensas buvo mažesnis negu 1 ml per minutę. Remiantis šiais ribotais duomenimis, pacientai, sergantys inkstų nepakankamumu ir gaunantys beksaroteną, turi būti atidžiai stebimi.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Targretin kapsulės turi būti vartojamos per burną kartą per parą su maistu. Kapsulės negalima kramtyti.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai

Nėštumas ir žindymas

Vaisingo amžiaus moterys, nesinaudojančios efektyviomis kontraceptinėmis priemonėmis

Pacientai, anksčiau sirgę pankreatitu

Nekontroliuojama hipercholesterolemija

Nekontroliuojama hipertrigliceridemija

Vitamino A hipervitaminozė

Nekontroliuojamos skydliaukės ligos

Kepenų nepakankamumas

Šiuo metu esanti sisteminė infekcija

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Bendras įspėjimas

Pacientams, kurių jautrumas retinoidams padidėjęs, Targretin kapsulės turi būti skiriamos atsargiai. Neuvo pastebėta jokių kryžminio jautrumo atvejų. Pacientai, vartojantys beksaroteną, negali būti kraujo donorais. Targretin sudedamoji dalis butilhidroksianizolas gali sudirginti gleivinę, todėl kapsules reikia nuryti nekamčius.

Lipidai

Klinikinių tyrimų metu buvo pastebėta hiperlipidemija, susijusi su beksaroteno vartojimu. Kraujo lipidų koncentracijos (trigliceridų ir cholesterolio) turi būti nustatomos prieš pradedant gydymą beksarotenu ir paskui tiriamos kas savaitę, kol bus nustatytas kraujo lipidų atsakas į gydymą beksarotenu. Lipidų koncentracijos dažniausiai nusistovi per 2–4 savaites. Po to lipidai turi būti tiriami ne rečiau kaip kartą per mėnesį. Trigliceridų didėjimas turi būti normalizuotas su

tinkamomis priemonėmis prieš skiriant beksaroteną. Siekiant sumažinti klinikinių pasekmių riziką turi būti imtasi visų priemonių, kad trigliceridų koncentracija būtų mažesnė negu 4,52 mmol/l. Jeigu trigliceridų koncentracija kraujyje nevalgius padidėjusi arba padidėja gydymo metu, rekomenduojama pradėti gydymą, mažinantį hiperlipidemiją, ir, jeigu būtina, sumažinti beksaroteno dozes (nuo 300 mg/m² per dieną iki 200 mg/m² per dieną ir, jei būtina, iki 100 mg/m² per dieną) arba visai nutraukti gydymą. Klinikinių tyrimų duomenys rodo, kad kartu skiriamas atorvastatinas beksaroteno koncentracijai nedaro jokios įtakos. Tačiau kartu vartojant gemfibrozilį beksaroteno koncentracija plazmoje didėja, todėl nerekomenduojama jų skirti kartu (žr. 4.5 sk.). Serumo cholesterolio didinimas turi būti atliekamas remiantis galiojančia medicinos praktika.

Pankreatitas

Klinikinių tyrimų metu buvo užfiksuotas ūminis pankreatitas, susijęs su serumo trigliceridų koncentracijos padidėjimu. Pacientai, sergantys OTLL ir turintys riziką susirgti pankreatitu (pvz., anksčiau sirgę pankreatitu, su nekontroliuojama hiperlipidemija, piktnaudžiaujantys alkoholiu, sergantys nekontroliuojamu cukriniu diabetu, tulžies pūslės ir latakų ligomis, vartojantys preparatus, padidinančius trigliceridų koncentraciją ir toksiškais kasai) neturi būti gydomi beksarotenu, nebent galima nauda būtų didesnė už riziką.

Kepenų funkcijos testų (KFT) sutrikimai

Buvo pastebėti KFT padidėjimai susiję su beksaroteno vartojimu. Remiantis dar tebevykstančių klinikinių tyrimų duomenimis, 80% pacientų padidėję KFT sumažėjo per vieną mėnesį po to, kai buvo sumažinta beksaroteno dozė arba visiškai nutrauktas jo vartojimas. Turi būti nustatytas pradinis KFT lygis, o per pirmą mėnesį KFT turi būti rūpestingai tiriami kas savaitę, vėliau – kas mėnesį. Jeigu SGOT/AST, SGPT/ALT arba bilirubino tyrimų vertės viršutinę normos ribą viršija daugiau negu tris kartus, turi būti sprendžiama dėl beksaroteno vartojimo sustabdymo arba nutraukimo.

Skydliaukės funkcijos tyrimų pokyčiai

Pacientams, vartojantiems beksaroteną, buvo pastebėti skydliaukės funkcijos tyrimų pokyčiai. Dažniausiai tai buvo grįžtamasis tiroksino (bendro tiroksino [bendro T₄]) ir skydliaukę stimuliuojančio hormono (TSH) sumažėjimas. Prieš gydymą turi būti nustatytas bazinis skydliaukės hormonų lygis, vėliau jis turi būti tiriamas mažiausiai kas mėnesį arba vos tik atsiranda hipotiroidizmo simptomų. Jeigu pacientams, gydomiems beksarotenu, atsiranda hipotiroidizmo simptomų, skiriami skydliaukės hormonais, kad tokie simptomai išnyktų.

Leukopenija

Klinikinių tyrimų metu buvo pastebėta leukopenija, susijusi su beksaroteno vartojimu. Daugeliu atvejų ji išnyko sumažinus dozę arba nutraukus preparato vartojimą. Pradedant gydymą pirmąjį mėnesį kas savaitę ir paskui kas mėnesį turi būti nustatomas leukocitų skaičius pagal leukocitų formulę.

Anemija

Klinikinių tyrimų metu buvo pastebėta anemija, susijusi su beksaroteno vartojimu. Pradedant gydymą pirmąjį mėnesį kas savaitę ir paskui kas mėnesį turi būti tiriama hemoglobino koncentracija. Sumažėjusi hemoglobino koncentracija turi būti gydoma pagal įprastus gydymo standartus.

Psichikos sutrikimai

Gauta pranešimų, kad sisteminiais retinoidais, tarp jų ir beksarotenu, gydytiems pacientams pasireiškė depresija bei depresijos pasunkėjimas, nerimas ir nuotaikos pokyčiai. Depresija sirusius pacientus gydyt reikia itin atsargiai. Pacientus reikia stebėti, ar neatsiranda depresijos simptomų ir, jeigu reikia, nukreipti tinkamam gydymui. Šeimos narių ar draugų informavimas gali padėti pastebėti psichikos sveikatos pablogėjimą.

Lęšiuko drumstis

Pacientams, gydomiems beksarotenu, buvo pastebėtos anksčiau neaptiktos arba pakitusios jau egzistuojančios lęšiuko drumstys, nepriklausančios nuo gydymo trukmės ar skiriamos dozės. Atsižvelgiant į didelį kataraktos dažnį tarp senyvo amžiaus žmonių, kurie buvo stebimi atliekant tyrimą, nebuvo pastebėta ryšio tarp lęšiuko drumsties ir beksaroteno vartojimo. Tačiau šalutinis ilgo gydymo beksarotenu poveikis lęšiuko drumsčių formavimuisi žmogui negali būti visiškai atmestas. Kiekvieną beksarotenu gydomą pacientą, kuriam atsirado regėjimo sutrikimų, turi būti apžiūrėti oftalmologas.

Priedai su vitaminu A

Dėl vitamino A gimingumo beksarotenui pacientams rekomenduojama riboti priedų su vitaminu A vartojimą iki $\leq 15,000$ IU per dieną, kad išvengtų galimų toksiškų šalutinių poveikių.

Pacientai, sergantys cukriniu diabetu

Reikia atidžiai stebėti pacientus, vartojančius beksaroteną ir insuliną, insulino sekreciją didinančius preparatus (pvz., sulfonilkarbamido preparatus) arba jautrumą insulinui didinančius preparatus (pvz., tiazolidindionus). Remiantis veikimo mechanizmu, tikėtina, kad beksarotenas gali sustiprinti šių preparatų poveikį ir sukelti hipoglikemiją. Jeigu beksarotenas buvo vartojamas vienas, hipoglikemijos atvejų nepastebėta.

Fotosensibilizacija

Retinoidų vartojimas susijęs su fotojautrumu. Pacientus, gydomus beksarotenu, reikia perspėti, kad gydymo metu kuo mažiau būtų saulėje ir vengtų soliariumų, nes tyrimų *in vitro* duomenys rodo, kad beksarotenas gali turėti fotosensibilizacinį poveikį.

Oraliniai kontraceptikai

Beksarotenas gali indukuoti metabolinius fermentus ir teoriškai sumažinti estroprogestageninių kontraceptikų veiksmingumą. Todėl vaisingo amžiaus moteris, gydoma beksarotenu, turi naudotis patikimomis nehormoninėmis kontraceptinėmis priemonėmis, nes beksarotenas priklauso terapinei didelės apsigimimų rizikos kategorijai.

Vaikų populiacija

Targretin nerekomenduojama vartoti vaikams (jaunesniems kaip 18 metų).

Targretin sudėtyje yra truputis sorbitolio, todėl šio vaisto negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – fruktozės netoleravimas.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kitų medžiagų poveikis beksarotenui

Nebuvo atlikta jokių oficialių klinikinių tyrimų kitų vaistų sąveikai su beksarotenu nustatyti. Beksarotenas oksidaciškai metabolizuojamas citochromo P450 3A4 (CYP3A4) sistemoje, todėl jo vartojimas kartu su kitais CYP3A4 substratais – ketokonazolu, itrakonazolu, proteazių inhibitoriais, klaritromicinu ir eritromicinu, teoriškai gali padidinti beksaroteno koncentraciją plazmoje. Be to, kartu vartojant CYP3A4 induktorių – rifampiciną, fenitoiną, deksametazoną arba fenobarbitalį, teoriškai gali sumažėti beksaroteno koncentracija plazmoje.

Patartina skirti atsargiai kartu su siauro terapinio lango CYP3A4 substratais, t. y., imunodepresantais (ciklosporinu, takrolimu, sirolimu), taip pat CYP3A4 metabolizuojamais citotoksinais preparatais, t. y., ciklofosfamidą, etopozidą, finasteridą, ifosfamidą, tamoksifeną, vinca alkaloidais.

Populiaciniai tyrimai parodė, kad pacientams, sergantiems OTLL ir kartu vartojantiems gemfibrozilį bei beksaroteną, pastarojo koncentracija plazmoje gerokai padidėja. Šios sąveikos mechanizmas nežinomas. Panašiomis sąlygomis beksaroteno koncentracijos neveikia kartu

vartojamas atorvastatinas arba levotiroksinas. Nerekomenduojama kartu skirti beksaroteną ir gemfibrozilį.

Beksaroteno poveikis kitiems vaistams

Beksarotenas gali indukuoti CYP3A4. Be to, pakartotinai vartojamas beksarotenas gali sukelti savo paties metabolizmo autoindukciją, ypač skiriamas didesnėmis negu 300 mg/m² dienos dozėmis jis gali padidinti metabolizmo greitį ir sumažinti kitų medžiagų, metabolizuojamų CYP3A4 (pvz., tamoksifeno) koncentraciją plazmoje. Pavyzdžiui, beksarotenas gali sumažinti geriamųjų kontraceptikų veiksmingumą (žr. 4.4 ir 4.6 sk.).

Beksarotenas gali sustiprinti insulino, insulino sekreciją didinančių preparatų (pvz., sulfonilkarbamido preparatų) arba jautrumą insulinui didinančių preparatų (pvz., tiazolidindionų) poveikį ir taip sukelti hipoglikemiją (žr. 4.4 skyrių).

Įtaka laboratoriniams tyrimams

Pacientėms, sergančioms kiaušidžių vėžiu ir vartojančioms beksaroteną, CA125 tyrimo vertės gali dirbtinai padidėti.

Sąveika su maistu

Klinikinių tyrimų metu pacientai vartojo tagretino kapsules valgymo metu arba iš karto po valgymo. Vieno klinikinio tyrimo metu plazmos beksaroteno AUC ir C_{max} vertės buvo gerokai didesnės pacientams, valgiusiems riebaus maisto, palyginti su vertėmis pacientų, gavusių gliukozės tirpalo. Kadangi saugumo ir veiksmingumo duomenys klinikinių tyrimų metu buvo gauti tiriant pacientus, vartojusius beksaroteną su maistu, šį vaistą ir rekomenduojama skirti su maistu.

Remiantis tuo, kad beksarotenas oksidaciškai metabolizuojamas citochromo P450 3A4 sistemoje, greipfrutų sultys teoriškai gali padidinti beksaroteno koncentraciją plazmoje.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Reikiamų duomenų apie beksaroteno vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai. Lyginant gyvūnus ir žmones, vartojusius beksaroteną, negalima nustatyti saugumo ribos, kada šis vaistas tampa teratogeniškas žmogui (žr. 5.3 skyrių). Beksaroteno negalima vartoti nėštumo metu (žr. 4.3 skyrių).

Jei dėl neapdairumo šis vaistas vartojamas nėštumo metu arba moteris pastoja, ją reikia informuoti apie galimą žalingą poveikį vaisiui.

Kontracepcijos metodai vyrams ir moterims

Vaisingo amžiaus moteris, vartojančios beksaroteną, turi daryti atitinkamus nėštumo testus. Neigiamas jautrus nėštumo testas (serumo bet-choriongonadotropinas, bet-HCG) turi būti neigiamas vieną savaitę prieš pradedant gydymą beksarotenu. Nuo neigiamo nėštumo testo iki gydymo beksarotenu pradžios, paskui visą gydymo laiką ir vieną mėnesį po gydymo moteris turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą. Tokiu atveju patartina naudotis iš karto dviem patikimomis priemonėmis. Beksarotenas gali indukuoti kepenų fermentus ir todėl galėtų sumažinti estroprogestageninių kontraceptikų efektyvumą (žr. 4.5 sk.). Tad jeigu beksarotenas skiriamas moteriai, kuri gali pastoti, turi būti rekomenduojama ir patikima nehormoninė kontracepcijos priemonė. Vyrai, kurių seksualinės partnerės jau laukiasi, gali būti nėščios ar gali pastoti, sueities metu turi naudotis prezervatyvais tol, kol vartoja beksaroteną, ir dar mažiausiai vieną mėnesį po paskutinės beksaroteno dozės.

Žindymas

Nežinoma, ar beksarotenas išsiskiria į motinos pieną. Beksaroteno žindymams vartoti negalima.

Vaisingumas

Duomenų apie beksaroteno poveikį žmonių vaisingumui nėra. Nustatytas tam tikras poveikis šunų patinams (žr. 5.3 skyrių). Poveikio vaisingumui atmesti negalima.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta. Tačiau pacientams, vartojusiems Targretin, buvo užfiksuotas galvos svaigimas ir regėjimo sutrikimai. Tie pacientai, kurie gydymo metu pajuto svaigimą ar regėjimo sutrikimus, neturėtų vairuoti arba dirbti su mašinomis.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka

Beksaroteno saugumas buvo tirtas 193 pacientams, sergantiems OTLL ir gavusiems beksaroteną iki 118 savaičių, taip pat 420 pacientų, sergančių ne OTLL vėžiu, dalyvavusių kituose klinikiniuose tyrimuose.

109 OTLL sirgusiems pacientams, gavusiems rekomenduojamą pradinę 300 mg/m² per parą dozę, dažniausios nepageidaujamos reakcijos buvo tokios: hiperlipidemija ((visų pirma padidėję trigliceridai) 74%), hipotireozė (29%), hipercholesterolemija (28%), galvos skausmas (27%), leukopenija (20%), niežėjimas (20%), astenija (19%), bėrimas (16%), eksfoliacinis dermatitas (15%), skausmas (12%).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Žemiau pateiktos vaisto sukeltos nepageidaujamos reakcijos buvo užregistruotos klinikinių tyrimų metu pacientams, sergantiems OTLL (N=109) ir gavusiems rekomenduojamą pradinę 300 mg/m² per parą dozę. Nepageidaujamos reakcijos pagal dažnį klasifikuojamos taip: labai dažni (>1/10), dažni (nuo >1/100 iki <1/10), nedažni (nuo >1/1 000 iki <1/100), reti (nuo >1/10 000 iki <1/1 000), labai reti (<1/10 000).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

2 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, aprašytos atliekant klinikines studijas

Organų sistemų klasės (pagal MedDRA[®])	Labai dažni	Dažni	Nedažni
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Leukopenija	Į limfomą panaši reakcija, limfadenopatija, hipochrominė anemija ^{1,2,3}	Kraujo diskrazija, purpura, krešėjimo sutrikimai, pailgėjęs krešėjimo laikas ^{2,3} , anemija ¹ , trombocitopenija ³ , trombocitozė, eozinofilija ¹ , leukocitozė ² , limfocitozė
Endokrininiai sutrikimai	Hipotiroidizmas	Skydliaukės funkcijos sutrikimai,	Hipertiroidizmas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Hiperlipidemija, hipercholesterolemija	Svorio prieaugis, padidėjusi SGOT, padidėjusi SGPT, padidėjusi laktatdehidrogenazė, padidėjęs kreatininas, hipoproteinemija	Podagra, bilirubinemija ^{1,3} , padidėjusi šlapalo koncentracija ¹ , sumažėję didelio tankio lipoproteinai
Nervų sistemos sutrikimai		Svaigimas, hipestezija, nemiga	Ataksija, neuropatija, svaigimas, hiperestezija, depresija ^{1,2,3} , sujaudinimas

Organų sistemų klasės (pagal MedDRA [®])	Labai dažni	Dažni	Nedažni
Akių sutrikimai		Sausumas akyse, akių sutrikimai	Katarakta ^{1,2,3} , ambliopija ³ , akimirkos defektai, ragenos pakenkimas, anomalus regėjimas ^{1,2,3} , blefaritas, konjunktyvitas ³
Ausų ir labirintų sutrikimai		Kurtumas	Klausos sutrikimai
Širdies sutrikimai			Tachikardija
Kraujagyslių sutrikimai		Periferinė edema	Hemoragija, hipertenzija, edema ³ , vazodilatacija ^{1,2,3} , venų varikozės
Virškinimo trakto sutrikimai		Vėmimas, viduriavimas ^{1,3} , pykinimas ³ , anoreksija ¹ , pakitę kepenų funkcijos testai, lūpų uždegimas ² , burnos sausumas ^{2,3} , vidurių užkietėjimas, vidurių pūtimas	Pankreatitas ^{1,3} , kepenų pažeidimas, virškinimo sutrikimai ¹
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Eksfoliacinis dermatitas, niežulys, išbėrimas	Odos žaizdos, alopecija ¹ , odos hipertrofija, odos mazgeliai, spuogai, prakaitavimas, odos sausumas ^{2,3} , odos pakitimai	Šlapiavimas ¹ , herpes simplex, pustulinis išbėrimas, pigmentacijos, sutrikimai ³ , plaukų pakitimai ¹ , nagų pakitimai ^{1,3}
Skeleto, raumenų, ir jungiamojo audinio sutrikimai		Kaulų skausmas, artralgija, mialgija	Miastenija ¹
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai			Albuminurija ^{1,3} , inkstų funkcijos sutrikimai
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Skausmas, galvos skausmas, astenija	Alerginės reakcijos, Infekcija, šaltkrėtis ¹ , pilvo skausmai, pakitęs hormonų lygis ¹	Neoplazma, karščiavimas ^{1,2,3} , flegmona, parazitinės infekcijos, gleivinių pakitimai ³ , nugaros skausmai ^{1,2,3} , pakitę laboratorinių tyrimų duomenys

- 1: nepageidaujamos reakcijos vykdavo dažniau gavus beksaroteno >300 mg/m² paros dozę.
- 2: nepageidaujamos reakcijos vykdavo dažniau gavus beksaroteno 300 mg/m² paros dozę ir sergant ne OTLL vėžiu.
- 3: nepageidaujamos reakcijos vykdavo dažniau gavus beksaroteno >300 mg/m² paros dozę (palyginti su vartojimu sergant OTLL ir gavus 300 mg/m² paros dozę) ir sergant ne OTLL vėžiu.

Papildomos nepageidaujamos reakcijos, vykusios vartojus ne rekomenduojamą dozę ir ne pagal indikaciją (t. y. vartojus OTLL atveju ir gavus pradinę >300 mg/m² paros dozę arba vartojus sergant ne OTLL vėžiu):

Stebėtos naujos nepageidaujamos reakcijos

Ekchimozė, petechijos, pakitę leukocitai, sumažėjęs tromboplastinas, pakitę eritrocitai, dehidratacija, padidėjęs gonadotropinis liuteinizuojantis hormonas, svorio sumažėjimas, padidėjusi šarminės fosfatazės koncentracija, padidėjusi kreatinfosfokinazės koncentracija, padidėjusi lipazės koncentracija, hiperkalcemija, migrena, periferinis neuritas, parestezijos, hipertoniya, sutrikimas, nerimas, emocinis labilumas, somnolencija, libido susilpnėjimas,

padidėjęs nervingumas, naktinis aklumas, nistagmas, ašarojimo sutrikimas, užimas ausyse, pasikeitęs skonis, krūtinės skausmas, aritmija, periferinių kraujagyslių sutrikimas, generalizuota edema, atsikosėjimas krauju, dusulys, sustiprėjęs kosulys, sinusitas, faringitas, disfagija, burnos gleivinės išopėjimas, burnos kandidozė, stomatitas, dispepsija, troškulys, tuštinimosi sutrikimas, atsirūgimas, puslelinis ar pūslinis bėrimas, makulopapulinis bėrimas, kojų mėšlungis, hematurija, gripo sindromas, skausmas dubenyje ir prakaito kvapas.

Taip pat buvo pranešimų apie pavienius atvejus: kaulų čiulpų supresija, sumažėjęs protrombinas, sumažėjęs gonadotropinis liuteinizuojantis hormonas, padidėjusi amilazės koncentracija, hiponatremija, hipokalemija, padidėjusi šlapimo rūgšties koncentracija, hipocholesterolemija, hipolipidemija, hipomagnezemija, eisenos sutrikimas, stuporas, perioralinė parestezija, mąstymo sutrikimai, akių skausmas, hipovolemija, subdurinė hematoma, stazinis širdies nepakankamumas, širdies plakimas, kraujavimas iš nosies, kraujagyslių anomalijos, kraujagyslių sutrikimas, blyškumas, pneumonija, kvėpavimo takų sutrikimai, plaučių sutrikimai, pleuros sutrikimai, cholecistitas, kepenų pažeidimai, gelta, cholestazinė gelta, melena, vėmimas, laringizmas, tenezmai, rinitas, padidėjęs apetitas, gingivitas, *herpes zoster*, psoriazė, furunkuliozė, kontaktinis dermatitas, seborėja, lichenoidinis dermatitas, artritas, sąnarių sutrikimai, šlapimo susilaikymas, sutrikęs šlapinimasis, poliurija, nikturija, impotencija, šlapimo sudėties pakitimai, krūtų padidėjimas, karcinoma, fotosensibilizacinės reakcijos, veido edema, bendras negalavimas, virusinė infekcija, padidėjusi pilvo apimtis.

Dauguma toliau išvardytų nepageidaujamų reakcijų buvo dažnesnės pacientams, vartojantiems beksaroteną didesnėmis negu 300 mg/m^2 paros dozėmis. Dažniausiai nereikėdavo mažinti dozę arba nutraukti vaisto vartojimą. Tačiau iš visų beksarotenu gydytų 810 pacientų, įskaitant tuos, kurie nesirgo piktybinėmis ligomis, buvo trys rimtos nepageidaujamos reakcijos pasibaigusios mirtimi (ūminis pankreatitas, subdurinė hematoma ir kepenų funkcijos nepakankamumas). Iš jų kepenų nepakankamumas, kaip vėliau nustatyta, nebuvo susijęs su beksaroteno vartojimu ir buvo vienintelis, ištikęs OTLL sergantį pacientą.

Hipotiroidizmas dažniausiai atsiranda 4–8 savaitę nuo gydymo pradžios. Jis gali būti besimptomis, reaguojantis į gydymą tiroksinu; išnyksta nutraukus vaisto vartojimą.

Beksaroteno nepageidaujamų reakcijų profilis skiriasi nuo kitų *per os* vartojamų ne retinoidiniams X receptoriams (RXR) selektyvių retinoidinių vaistų. Turint omenyje aktyvų beksaroteno jungimąsi su RXR receptoriais, jis yra ne toks toksiškas odai ir gleivinėms, nagams ir plaukams, rečiau sukelia artralgijas ir raumenų skausmus. Šios reakcijos dažnai pasitaiko vartojant preparatus, kurie jungiasi prie retinoinės rūgšties receptorių (RAR).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamąsias nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Pranešimų apie perdozavimo atvejus negauta. Tokiu atveju turi būti taikomas simptominis gydymas.

Klinikinių tyrimų metu pacientams buvo skiriamos iki 1000 mg/m^2 beksaroteno dienos dozės, jos nesukėlė jokių ūmių toksinių efektų. Pavienės 1500 mg/kg (9000 mg/m^2) ir 720 mg/kg ($14,400 \text{ mg/m}^2$) dozės, atitinkamai skirtos žiurkėms ir šunims, nebuvo labai toksiškos, gyvūnų organizmai jas toleravo.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – kiti antinavikiniai vaistai, ATC kodas – L01XF03

Veikimo mechanizmas

Beksarotenas yra sintetinis mišinys, jis selektyviai jungiasi ir aktyvina tris RXR receptorių: α , β ir γ . Per šiuos receptorių aktyvinami transkripcijos faktoriai, reguliuojantys tokius procesus: ląstelių dalijimąsi ir proliferaciją, apoptozę ir jautrumą insulinui. RXR receptorių savybė formuoti heterodimerus su įvairiais kitais receptoriais, svarbius ląstelių funkcijoms ir fiziologijai, lemia tai, kad biologinis beksaroteno poveikis yra daug įvairesnis negu kitų mišinių, aktyvinančių RAR receptorių.

In vitro beksarotenas inhibuoja hemopoetinių ir daugiasluoksnio epitelio kilmės ląstelių linijų augimą. *In vivo* beksarotenas sukelia naviko regresiją gyvūnų eksperimentiniuose modeliuose ir apsaugo nuo navikinio proceso indukcijos. Tačiau tikslus beksaroteno poveikio mechanizmas gydant odos T ląstelių limfomą (OTLL) nežinomas.

Klinikiniai rezultatai

Beksaroteno kapsulės buvo vertinamos tiriant 193 OTLL sergančius pacientus klinikinių studijų metu. Iš jų 93 pacientams liga buvo progresavusi ir atspari anksčiau taikytam sisteminiam gydymui. Apie 61 pacientui, gydytam pradinėmis 300 mg/m² dienos dozėmis, bendras atsakas pagal bendrąjį gydytojo įvertinimą buvo 51% (31/61), 3% – su visišku klinikiniu atsaku. Atsakas buvo vertinamas pagal penkių klinikinių simptomų skalę (paviršiaus plotas, eritema, dėmės iškilimas, hiperkeratozė ir hipo-/hiperpigmentacija), joje taip pat atsižvelgta į požymius, nesusijusius su odos OTLL. Bendras atsako greitis pagal šį kompleksinį įvertinimą buvo 31% (19/61), 7% (4/61) – su visišku klinikiniu atsaku.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Absorbcija/dozės proporcingumas: iki 650 mg/m² farmakokinetika buvo linijinė. Pusinės eliminacijos periodas – nuo vienos iki trijų valandų. Vartojant kasdien ≥ 230 mg/m² dozes, $C_{\max}$ ir AUC kai kuriems pacientams buvo mažesnė negu atitinkamos vienos dozės vertės. Nebuvo pastebėta jokių pailgintos akumuliacijos požymių. Skiriant rekomenduojamą padinę dienos dozę (300 mg/m²), pavienės dozės ir skiriant preparatą kelis kartus per dieną beksaroteno farmakokinetiniai parametrai buvo panašūs.

Pasiskirstymas

Ryšys su baltymais/pasiskirstymas: beksarotenas tvirtai surišamas (>99%) su plazmos baltymais. Beksaroteno įsisavinimas audiniuose arba organuose nebuvo tirtas.

Biotransformacija

Metabolizmas: beksaroteno metabolitai plazmoje: 6-ir 7 – hidroksi-beksarotenas ir 6- ir 7-oksobeksarotenas. Tyrimai *in vitro* leidžia spėti, kad beksarotenas metabolizuojamas gliukuronizavimo būdu ir kad citochromo P450 sistemoje 3A4 yra pagrindinis citochromo P450 izoenzimas, atsakingas už oksiduotų metabolitų susidarymą. Remiantis metabolitų jungimosi ir receptorių aktyvinimo profiliu, individualių metabolitų santykiniais kiekiais plazmoje, beksaroteno metabolitai turi nedidelį farmakologinį retinoidinius receptorių aktyvinantį poveikį.

Eliminacija

Ekskrecija: nei beksarotenas, nei jo metabolitai neekskretuojami į šlapimą jokiais aptinkamais kiekiais. Spėjamas beksaroteno inkstų klirensas mažesnis negu 1ml/min. Ekskrecija per inkstus – ne pagrindinis beksaroteno šalinimo kelias.

Farmakokinetika specialiose populiacijose

Amžius: remiantis 232 pacientų, kuriems buvo ≥ 65 metai, ir 343 pacientų, kuriems buvo < 65 metai, duomenų populiacijos farmakokinetikos analize, amžius statistiškai reikšmingos įtakos beksaroteno farmakokinetikai neturi.

Kūno svoris ir lytis: remiantis 614 pacientų, kurie svėrė nuo 26 iki 145 kg, duomenų populiacijos farmakokinetikos analize, didėjant kūno svoriui, tariamas beksaroteno klirensas didėja. Lytis statistiškai reikšmingos įtakos beksaroteno farmakokinetikai neturi.

Rasė: remiantis 540 baltaodžių ir 44 juodaodžių pacientų duomenų populiacijos farmakokinetikos analize, baltaodžių ir juodaodžių pacientų beksaroteno farmakokinetika yra panaši. Galimiems beksaroteno farmakokinetikos skirtumams tarp kitų rasių įvertinti nepakanka duomenų.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Beksarotenas nėra genotoksiškas. Karcinogeniškumo tyrimų neatlikta. Toksinio poveikio vaisingumui tyrimų neatlikta. Tačiau lytiškai nesubrendusiems šunims buvo pastebėta grįžtamoji aspermatogenezė (28 dienų tyrimas) ir testikulinė degeneracija (91 dienos tyrimas). Beksaroteną skiriant šešis mėnesius subrendusiems šunims, jokio poveikio sėklidėms nepastebėta. Poveikis vaisingumui negali būti atmestas. Beksarotenas, kaip ir kiti retinoidai, yra teratogeniškas ir embriotoksiškas gyvūnams, esant panašiai į klinikinę ekspozicijai. Esant panašiai į klinikinę ekspozicijai, žiurkėms ir šunims nustatyti negrįžtamos kataraktos, apimančios užpakalinę lęšio dalį, atvejai. Šio poveikio etiologija nežinoma. Reikia atsižvelgti į tai, kad dėl ilgo gydymo beksarotenu žmogui gali formuotis katarakta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kapsulės sudėtis:

Makrogolis
Polisorbatas
Povidonas
Butilhidroksianizolas

Kapsulės apvalkalas:

Želatina
Specialus sorbitolio ir glicerolio mišinys (glicerolis, sorbitolis, sorbitolio anhidridai (1,4-sorbitanas), manitolis ir vanduo)
Titano dioksidas (E171)
Užrašo rašalas (SDA 35A alkoholis (etanolis ir etilacetatas), propilenglikolis (E1520), juodasis geležies oksidas (E172), polivinilacetato ftalatas, išgrynintas vanduo, izopropilo alkoholis, makrogolis 400, amonio hidroksidas 28 %)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Buteliuką laikyti sandarų.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

100 kapsulių didelio tankio polietileno buteliukai su vaikų sunkiai atidaromais uždoriais.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų atliekoms tvarkyti nėra.
Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/01/178/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2001 m. kovo 29 d.
Paskutinio perregistravimo data 2006 m. balandžio 24 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM
VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo ([preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Nereikia.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS**TEKSTAS ANT IŠORINĖS DĖŽUTĖS IR BUTELIUKO ETIKETĖS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Targretin 75 mg minkštosios kapsulės
Beksarotenas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Vienoje kapsulėje yra 75 mg beksaroteno

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra sorbitolio. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

100 minkštųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Vartoti per burną.
Nuryti nekramtant.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Buteliuką laikyti sandarų.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/01/178/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Targretin 75 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

TARGRETIN 75 mg minkštosios kapsulės Beksarotenas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Targretin ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Targretin
3. Kaip vartoti Targretin
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Targretin
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Targretin ir kam jis vartojamas

Targretin veiklioji medžiaga beksarotenas priklauso vaistų grupei, vadinamai retinoidais, jie panašūs į vitaminą A.

Targretin kapsulės skiriamos pacientams, sergantiems progresavusia odos T ląstelių limfoma (OTLL), jeigu liga nepasiduoda gydymui kitais preparatais. OTLL yra tokia būklė, kai tam tikros organizmo limfinės sistemos ląstelės, vadinamos T limfocitais, tampa vėžinėmis ir pažeidžiama oda.

2. Kas žinotina prieš vartojant Targretin

Targretin vartoti negalima:

- jeigu yra alergija beksarotenui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- nėščioms ir žindančioms moterims, galinčioms pastoti ir nesinaudojančiomis veiksmingomis kontraceptinėmis priemonėmis;
- pacientams, sirgusiems pankreatitu; esant labai didelėms kraujo lipidų frakcijoms (kraujo cholesterolio ar trigliceridų), esant būklei, vadinamai vitamino A hipervitaminoze, sergant nekontroliuojama skydliaukės liga, kepenų nepakankamumu arba sistetine infekcija.

Išspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Targretin, jeigu:

- yra padidėjęs jautrumas retinoidams (giminingiems vitaminui A), sergate kepenų ligomis, yra didelės lipidų frakcijos arba vartojate medikamentus, galinčius sukelti lipidų frakcijų padidėjimą, sergate nekontroliuojamu cukriniu diabetu, esate persirgę tulžies pūslės ar tulžies latakų ligomis, vartojate daug alkoholio;
- Jeigu kada nors Jums yra buvę psichikos sutrikimų, tokių kaip depresija, polinkis į agresiją arba nuotaikos pokyčiai. To reikia, nes Targretin gali paveikti Jūsų nuotaiką.

Prieš pradėdant vartoti šį preparatą, paskui mėnesį kas savaitę ir vėliau kas mėnesį turi būti tiriamos kraujo lipidų frakcijos.

Kraujo tyrimai kepenų, skydliaukės funkcijos įvertinti, eritrocitų ir leukocitų kiekiui stebėti turi būti atliekami prieš pradėdant gydymą ir gydymo metu.

Jei vartojant šį vaistą atsirado regėjimo sutrikimų, reikia nuolatos tikrintis akis.

Kuo mažiau būkite saulėje ir nesikaitinkite soliariumuose.

Gydymo metu nevartokite kaip 15,000 tarptautinių vienetų vitamino A per dieną.

Protinės sveikatos sutrikimai

Jūs patys galite nepastebėti kai kurių nuotaikos ir elgesio pokyčių, todėl labai svarbu, kad pasakytumėte savo draugams ir šeimos nariams, kad šis vaistas gali paveikti Jūsų nuotaiką ir elgesį. Jie gali pastebėti šiuos pokyčius ir padėti nustatyti sutrikimus, kuriuos turite aptarti su gydytoju.

Vaikams ir paaugliams

Targretin kapsulių negalima vartoti vaikams ir paaugliams.

Kiti vaistai ir Targretin

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui; pvz., gydytojas turi žinoti apie:

- ketokonazolą ir itraconazolą (vartojamus nuo grybelių infekcijų),
- eritromiciną, klaritromiciną ir rifampiciną (vartojamus nuo bakterinių infekcijų),
- fenitoiną ir fenobarbitalį (vartojamus gydyti epilepsijai),
- gemfibrozilį (vartojamą trigliceridų ir cholesterolio koncentracijai kraujyje mažinti),
- priedus su vitaminu A, proteazių inhibitorius (vartojamus nuo virusinių infekcijų),
- tamoksifeną (vartojamą sergant kai kuriomis vėžio formomis),
- deksametazoną (vartojamą nuo uždegimo),
- insuliną, insulino sekreciją didinančius preparatus arba jautrumą insulinui didinančius preparatus (vartojamus nuo cukrinio diabeto).

Tai svarbu, nes kartu vartojant daugiau negu vieną medikamentą vaistų efektyvumas gali būti padidėti arba sumažėti.

Targretin vartojimas su maistu ir gėrimais

Targretin turi būti vartojamas su maistu (žr. 3 skyrių). Jei valgote daug greipfrutų ar geriate jų sultis, pasitarkite su gydytoju, nes tai gali pakeisti Jūsų organizmo atsaką į gydymą Targretin.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Targretin gali pakenkti vaisiui. NEVARTOKITE Targretin, jei esate nėščia arba žindote kūdikį. Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Jeigu yra tikimybė pastoti, reikia atlikti nėštumo testą, kuris turi būti neigiamas vieną savaitę prieš pradėdant gydymą. Turite nuolatos naudotis efektyviomis kontraceptinėmis priemonėmis vieną mėnesį prieš pradėdama vartoti Targretin ir dar vieną mėnesį baigusi gydymą. Patartina naudotis iš karto dviem patikimomis kontraceptinėmis priemonėmis. Jeigu vartojate hormonines kontraceptines priemones (pvz., piliules), turite pasitarti su gydytoju.

Jei esate vyras ir jūsų partnerė nėščia arba gali pastoti, vartodami beksaroteną ir mažiausiai vieną mėnesį po paskutinės dozės sueities metu turite naudotis prezervatyvais.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Nežinoma, ar Targretin veikia gebėjimą vairuoti automobilį ar valdyti mechanizmus. Jei gydymo metu pajutote galvos svaigimą arba regėjimo sutrikimus, nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų.

Targretin sudėtyje yra sorbitolio ir butilhidroksianizolas

Targretin sudėtyje yra truputis sorbitolio (tam tikros rūšies cukraus). Jei gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Butilhidroksianizolas gali sudirginti gleivinę, todėl kapsules reikia nuryti nekramčius.

3. Kaip vartoti Targretin

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Gydytojas paskirs Jums tinkamą dozę.

Paprastai rekomenduojama dozė yra nuo 4 iki 10 kapsulių kartą per dieną. Paskirtas kapsules kasdien gerkite tuo pačiu metu kartu su maistu. Kapsules galima gerti prieš pat valgį, valgant arba iš karto po valgio, kaip Jums patogiau. Kapsules reikia nuryti nekramtant.

Kiek laiko reikia vartoti Targretin?

Kartais pacientų būklė pagerėja per kelias pirmąsias savaites, tačiau daugumai reikia kelių mėnesių ar dar ilgesnio gydymo, kad būklė pagerėtų.

Ką daryti pavartojus per didelę Targretin dozę?

Jeigu išgėrėte didesnę dozę negu paskirta, turite kreiptis į savo gydytoją.

Pamiršus pavartoti Targretin

Jei pamiršote išgerti vieną dozę, dienos dozę išgerkite per kitą valgymą, o kitą dieną gerkite įprastą dozę. Negalima tą pačią dieną vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Targretin

Kiek laiko reikia vartoti Targretin ir kada gydymą galima nutraukti, turi spręsti gydytojas. Targretin vartokite tol, kol gydytojas nenurodys nutraukti gydymo.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Jei vartodami Targretin pasijutote blogai, nedelsdami kreipkitės į gydytoją. Kartais gali tekti koreguoti dozę arba nutraukti gydymą. Jūsų gydytojas patars, ką daryti.

Pacientams, sergantiems OTLL ir gydytiems rekomenduojama pradine doze, buvo pastebėti tokie šalutiniai reiškiniai:

Labai dažni (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 gydomų pacientų)

Sumažėjęs leukocitų skaičius.

Sumažėjęs skydliaukės hormonų lygis.

Trigliceridų ir cholesterolio koncentracijos padidėjimas kraujyje.

Odos reakcijos (niežėjimas, paraudimas, sudirginimas, pleiskanojimas).

Galvos skausmai, nuovargis, skausmas.

Dažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 gydomų pacientų)

Sumažėjęs eritrocitų skaičius, padidėję limfmazgiai, limfomos pablogėjimas.

Skydliaukės funkcijos sutrikimai.

Kepenų fermentų skaičiaus padidėjimas, sutrikusi inkstų funkcija, sumažėjusi baltymų koncentracija kraujyje, svorio prieaugis.

Nemiga, galvos svaigimas, sumažėjęs odos jautrumas.

Sausumas akyse, kurtumas, neįprasti pojūčiai akyse, įskaitant sudirginimą ir sunkumą.

Kojų ir rankų tinimai.

Pykinimas, viduriavimas, burnos džiūvimas, lūpų džiūvimas, apetito praradimas, prietvaras, meteorizmas, pakitę kepenų veiklos tyrimai, vėmimas.

Odos sausumas, odos pakitimai, plaukų slinkimas, odos išopėjimai, spuogai, odos sustorėjimas, odos mazgeliai, padidėjęs prakaitavimas.

Šnarių, kaulų, raumenų skausmai.

Šaltkrėtis, pilvo skausmai, alerginės reakcijos, infekcijos.

Nedažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 gydomų pacientų):

Kraujo pakitimai, eozinofilija, leukocitozė, limfocitozė, purpura, padidėjęs arba sumažėjęs trombocitų skaičius.

Skydliaukės suaktyvėjimas.

Padidėjusi bilirubino koncentracija kraujyje, sutrikusi inkstų funkcija, podagra, sumažėjusi didelio tankio lipoproteinų cholesterolio koncentracija.

Sužadudinimas, savitvardos sutrikimai, depresija, padidėjęs odos jautrumas lytėjimui, padidėjęs nervų jautrumas, svaigimas.

Sutrikęs regėjimas, miglotas regėjimas, vokų uždegimai, katarakta, skleros uždegimas, ragenos pažeidimas, klausos sutrikimai, akipločio defektai.

Tinimas, kraujavimas, padidėjęs kraujospūdis, padažnėjęs širdies plakimas, matomas venų išsiplėtimas, kraujagyslių išsiplėtimas.

Virškinimo sutrikimai, kepenų nepakankamumas, kasos uždegimas.

Plaukų pokyčiai, *herpes simplex*, nagų sutrikimai, pustulinis bėrimas, šlapiavimas, pigmentacijos sutrikimai.

Raumenų silpnumas.

Baltymas šlapime, sutrikusi inkstų funkcija.

Nugaros skausmai, odos infekcijos, karščiavimas, parazitinės infekcijos, pakitę laboratorinių tyrimų rezultatai, gleivinių pakitimai, navikai.

Reti mirtini šalutiniai reiškiniai yra ūminis kasos uždegimas, kraujavimas į galvą ir kepenų nepakankamumas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Targretin

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje. Buteliuką laikyti sandarų.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Targretin sudėtis

Kiekvienoje Targretin kapsulėje yra 75 mg veikliosios medžiagos beksaroteno.

Kapsulėse yra pagalbinių medžiagų: makrogolio, polisorbato, povidono ir butilhidroksianizolo.

Kapsulės apvalkalo sudėtyje yra želatina, specialus sorbitolio ir glicerolio mišinys (glicerolis, sorbitolis, sorbitolio anhidridai (1,4- sorbitanas), manitolis ir vanduo), titano dioksidas (E171) ir užrašo dažai (SDA 35A alkoholis (etanolis ir etilacetatas), propilenglikolis (E1520), juodasis geležies oksidas (E172), polivinilacetato ftalatas, išgrynintas vanduo, izopropilo alkoholis, makrogolis 400, amonio hidroksidas 28 %).

Targretin išvaizda ir kiekis pakuotėje

Targretin yra minkštosios kapsulės, skirtos vartoti per burną; pakuotė – baltas plastiko buteliukas, kuriame yra 100 kapsulių.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.