

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Targretin 75 mg mīkstās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra kapsula satur 75 mg beksarotīna (*bexarotene*)

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību: sorbīts

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Mīkstā kapsula.

Bālgana kapsula, kura satur šķidru suspensiju un uz kapsulas ir uzraksts "Targretin".

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Targretin ir paredzēts ādas T šūnu limfomas (CTCL) progresējošā stadijā ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem vismaz viena veida sistēmiska terapija bijusi neefektīva.

4.2. Devas un lietošanas veids

Beksarotīna terapiju drīkst sākt un turpināt tikai ārsti ar pieredzi CTCL slimnieku ārstēšanā.

Devas

Ieteicamā sākuma deva ir 300 mg/m²/dienā. Sākotnējās devas aprēķins atbilstoši ķermeņa virsmai ir šāds:

1. tabula Ieteicamā sākotnējā deva

Sākotnējās devas līmenis (300 mg/m ² /dienā)		Targretin 75 mg kapsulu skaits
Ķermeņa virsmas laukums (m ²)	Kopējā dienas deva (mg/dienā)	
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

Devas modificēšanas vadlīnijas

300 mg/m²/dienā devas līmeni var pielāgot līdz 200 mg/m²/dienā, pēc tam līdz 100 mg/m²/dienā vai uz laiku atlikt, ja tas vajadzīgs toksicitātes dēļ. Kad toksicitāte ir kontrolējama, devas atkal var uzmanīgi palielināt. Pastāvot atbilstošam klīniskajam monitoringam, atsevišķi pacienti var izmantot devas virs 300 mg/m²/dienā. Devas, kas ir lielākas par 650 mg/m²/dienā, CTCL

pacientiem nav novērtētas. Klīniskajos pētījumos beksarotīnu CTCL pacientiem nozīmēja līdz pat 118 nedēļām. Ārstēšana ir jāturpina tik ilgi, cik ilgi pacients no tās gūst labumu.

Pediatriskā populācija

Beksarotīna drošums un efektivitāte, lietojot bērniem (līdz 18 gadu vecumam), līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Gados vecāki pacienti

No kopējā CTCL pacientu skaita klīniskajos pētījumos 61% bija 60 gadu veci vai vecāki, bet 30% – 70 gadu veci vai vecāki. 70 gadu veciem vai vecākiem pacientiem un jaunākiem pacientiem nav novērotas vispārējas atšķirības, tomēr nav izslēdzama dažu vecāku cilvēku lielāka jutība pret beksarotīnu. Gados vecākiem cilvēkiem ir jālieto standarta deva.

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Pacientiem, kuriem ir nieru mazspēja, formāli pētījumi nav veikti. Klīniskie farmakokinētiskie dati norāda, ka beksarotīna un tā metabolītu izvadīšana ar urīnu ir nenozīmīgs beksarotīna izvadīšanas ceļš. Visiem novērtētajiem pacientiem beksarotīna aptuvenais nieru klīrenss bija mazāk par 1 ml/minūtē. Ņemot vērā ierobežotos datus, beksarotīna terapijas laikā rūpīgi jānovēro pacienti, kuriem ir nieru mazspēja.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Targretin kapsulas jālieto kā viena perorāla dienas deva maltītes laikā. Kapsula nav jākošļā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām. Grūtniecība un barošana ar krūti.

Sievietes, kurām ir iespējama grūtniecība un kuras neizmanto efektīvu kontracepciju.

Pankreatīts anamnēzē.

Nekontrolēta hiperholesterinēmija.

Nekontrolēta hipertrigliceridēmija.

A hipervitaminoze.

Nekontrolēta vairogdziedzera slimība.

Aknu mazspēja.

Akūta sistēmiska infekcija.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vispārīgi

Pacientiem ar zināmu paaugstinātu jutību pret retinoīdiem Targretin kapsulas jālieto piesardzīgi. Savstarpējas reaģētspējas klīniski gadījumi nav novēroti. Pacienti, kas saņem beksarotīnu, nedrīkst dot asinis pārlicšanai. Targretin sastāvdaļa butilētais hidroksianizols var izraisīt gļotādu kairinājumu, tādēļ kapsulas ir jānorij veselas un nesakošļātas.

Lipīdi

Kā ietekme, kas saistīta ar beksarotīna lietošanu, klīniskajos pētījumos ir konstatēta hiperlipidēmija. Lipīdu (triglicerīdu un holesterīna) līmenis asinīs tukšā dūšā ir jānosakac pirms beksarotīna terapijas uzsākšanas un ik pēc nedēļas, līdz ir noteikta lipīdu atbildes reakcija uz beksarotīnu (tas parasti notiek divu līdz četru nedēļu laikā), un pēc tam ne retāk kā reizi mēnesī. Triglicerīdu līmenim tukšā dūšā ir jābūt normas robežās, vai arī tas pirms beksarotīna terapijas jānormalizē ar piemērotu ieviešanu. Ar visiem līdzekļiem jācenšas noturēt triglicerīdu līmeni zem 4,52 mmol/l, lai samazinātu klīnisko sarežģītību risku. Ja triglicerīdu līmenis tukšā dūšā ir

Lēcu apduļķošanās

Dažiem pacientiem pēc beksarotīna terapijas ir novērota iepriekš nekonstatēta lēcu apduļķošanās vai iepriekš bijuša lēcu apduļķojuma pārmaiņas, kas nav saistītas ar ārstēšanas ilgumu vai iedarbības līmeni. Ņemot vērā kataraktas lielo izplatību un dabīgo saslimstību vecākiem pacientiem, kas pārstāvēti klīniskajos pētījumos, nav skaidri redzamas saistības starp lēcu apduļķojuma veidošanās biežumu un beksarotīna nozīmēšanu. Tomēr nav izslēgts, ka ilga ārstēšana ar beksarotīnu negatīvi ietekmē lēcu apduļķojuma veidošanos cilvēkiem. Pacienti, ko ārstē ar beksarotīnu un kuriem ir redzes traucējumus, ir jāizmeklē oftalmologam.

A vitamīna papildināšana

Sakarā ar beksarotīna saistību ar A vitamīnu ir jāiesaka pacientiem ierobežot A vitamīna papildinājumus līdz $\leq 15\,000$ SV/dienā, lai izvairītos no iespējamām papildu toksiskām ietekmēm.

Pacienti, kuriem ir cukura diabēts

Ir jābūt piesardzīgiem, nozīmējot beksarotīnu pacientiem, kas lieto insulīnu, insulīna sekrēciju veicinošas zāles (piem., sulfonilurīnvielas atvasinājumus) vai insulīna sensibilizatorus (piem., tiazolidīndionus). Pamatojoties uz zināmo darbības mehānismu, ir iespējams, ka beksarotīns var veicināt šo zāļu darbību, izraisot hipoglikēmiju. Par hipoglikēmijas gadījumiem, kas saistīti ar beksarotīna lietošanu monoterapijā, ziņu nav.

Gaismas jutība

Dažu retinoīdu lietošana ir saistīta ar gaismas jutību. Pacientiem ir jāiesaka līdz minimumam samazināt saules gaismas iedarbību un neizmantot solārijus beksarotīna terapijas laikā, jo *in vitro* dati liecina, ka beksarotīnam potenciāli varētu būt fotosensibilizējoša ietekme.

Perorālie kontracepcijas līdzekļi

Beksarotīns potenciāli var ierosināt metaboliskus fermentus un ar to teorētiski samazināt hormonālo kontracepcijas līdzekļu efektivitāti. Tādēļ, ja ir paredzēts ar beksarotīnu ārstēt sievieti, kurai varētu iestāties grūtniecība, ir nepieciešams arī drošs nehormonāls kontracepcijas līdzeklis, jo beksarotīns pieder terapijas līdzekļu klasei, kurai ir augsts cilvēka iedzimto kromosomu veidošanās risks.

Pediatriskā populācija

Targretin lietošana netiek ieteikta bērniem (līdz 18 gadu vecumam).

Tā kā Targretin sastāvā ir neliels daudzums sorbitā, šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu fruktozes nepanesību.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Citu vielu ietekme uz beksarotīnu

Nav veikti formāli pētījumi, lai novērtētu zāļu mijiedarbību ar beksarotīnu. Pamatojoties uz beksarotīna oksidēšanas mehānismu ar citohromu P450 3A4 (CYP3A4), tā nozīmēšana kopā ar citām CYP3A4 vielām, tādām kā ketokonazols, itrakonazols, proteāzes inhibitori, klaritromicīns un eritromicīns, teorētiski var palielināt beksarotīna koncentrāciju plazmā. Turklāt nozīmēšana kopā ar CYP3A4 inducētājiem, tādiem kā rifampicīns, fenitoīns, deksametazons vai fenobarbitāls, teorētiski var samazināt beksarotīna koncentrāciju plazmā.

Jāievēro piesardzība gadījumā, ja CYP3A4 vielas kombinē ar tādiem šauras terapeitiskās iedarbības līdzekļiem kā imūnsupresīvie aģenti (ciklosporīns, takrolīms, sirolīms), kā arī ar CYP3A4 metabolizētajiem citotoksiskajiem līdzekļiem, piemēram, ciklofosfamīdu, etoposīdu, finasterīdu, ifosfamīdu, tamoksifēnu, vinka alkaloīdiem.

Beksarotīna koncentrācijas analīze plazmā CTCL pacientu grupai rāda, ka paralēla gemfibrozila nozīmēšana rada nozīmīgu beksarotīna koncentrācijas palielinājumu plazmā. Šis mijiedarbības mehānisms nav skaidrs. Līdzīgu nosacījumu gadījumā paralēla atorvastatīna vai levotiroksīna nozīmēšana beksarotīna koncentrāciju neietekmē. Nav ieteicams gemfibrozilu nozīmēt paralēli beksarotīnam.

Beksarotīna ietekme uz citām vielām

Ir norādes, ka beksarotīns var inducēt CYP3A4. Tādēļ atkārtota beksarotīna nozīmēšana var izraisīt tā metabolisma autoindukciju un jo īpaši tādiem devu līmeņiem, kas ir lielāki par 300 mg/m² dienā, var palielināt metabolisma ātrumu un samazināt citu P450 3A4 metabolizēto vielu, piemēram, tamoksifēna, koncentrāciju plazmā. Piemēram, beksarotīns var samazināt perorālo kontracepcijas līdzekļu efektivitāti (skatīt 4.4 un 4.6 apakšpunktu).

Beksarotīns var potenciāli pastiprināt insulīna, insulīna sekrēciju pastiprinošu zālīdzekļu (piemēram, sulfonilurīnvielas) vai insulīna sensibilizatoru (piemēram, tiazolidinedionu) darbību, izraisot hipoglikēmiju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Laboratorijas testu mijiedarbība: olnīcu vēža pacientēm beksarotīna terapija var akcentēt CA125 testa izmaiņas.

Mijiedarbība ar pārtiku

Visos klīniskajos pētījumos pacientiem norādīja lietot Targretin kapsulas ēdienreizes laikā vai tūlīt pēc tās. Vienā klīniskajā pētījumā beksarotīna AUC un C_{maks.} lielumi bija krietni augstāki pēc taukus saturoša ēdiena, salīdzinot ar attiecīgajiem lielumiem pēc glikozes šķīduma saņemšanas. Tā kā klīnisko pētījumu drošuma un efektivitātes dati pamatojas uz zāļu lietošanu ar ēdienu, ir ieteicams Targretin kapsulas lietot ēšanas laikā.

Pamatojoties uz beksarotīna oksidācijas mehānismu ar citohromu P450 3A4, greipfrūtu sula teorētiski var palielināt beksarotīna koncentrāciju plazmā.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Nav pietiekamu datu par beksarotīna lietošanu grūtniecēm. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti. Pamatojoties uz beksarotīna iedarbības salīdzinājumu dzīvniekiem un cilvēkam, cilvēka teratogenitātes drošības robeža nav parādīta (skatīt 5.3 apakšpunktu). Beksarotīns grūtniecības laikā ir kontrindicēts (skatīt 4.3 apakšpunktu).

Ja šīs zāles netīši ir lietotas grūtniecības laikā vai ja pacientei iestājas grūtniecība šo zāļu lietošanas laikā, paciente ir jāinformē par potenciālo kaitējumu auglim.

Kontracepcijas pasākumi vīriešiem un sievietēm

Sievietēm reproduktīvajā vecumā beksarotīna lietošanas laikā ir jāizmanto atbilstoši kontracepcijas līdzekļi. Vienu nedēļu pirms beksarotīna terapijas jāsaņem negatīvs jutīga grūtniecības testa (piem., seruma *beta*-cilvēka horiongonadotropīna, *beta*-CHG) rezultāts. No negatīvā grūtniecības testa līdz terapijas sākšanai, terapijas laikā un vismaz vienu mēnesi pēc terapijas izbeigšanas ir jālieto efektīva kontracepcijas metode. Ja ir nepieciešama kontracepcija, ieteicams vienlaikus lietot divus drošus kontracepcijas veidus. Beksarotīns potenciāli var stimulēt metaboliskos fermentus un tādējādi teorētiski samazināt hormonālo kontracepcijas līdzekļu efektivitāti (skatīt 4.5 apakšpunktu). Tāpēc gadījumā, ja ārstēšana ar beksarotīnu ir paredzēta sievietei, kam var iestāties grūtniecība, ieteicams izmantot arī drošu nehormonālu kontracepcijas metodi. Pacientiem vīriešiem ar seksuālajām partnerēm, kuras ir vai var būt grūtniecības stāvoklī vai kurām varētu iestāties grūtniecība, visu beksarotīna terapijas laikā un vismaz vienu mēnesi pēc pēdējās devas seksuālo attiecību laikā jālieto prezervatīvi.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai beksarofīns izdalās cilvēka pienā. Sievietes, kas baro bērnu ar krūti, nedrīkst lietot beksarofīnu.

Fertilitāte

Dati par beksarofīna iedarbību uz cilvēka fertilitāti nav pieejami. Ir dokumentēti dati par iedarbību suņu tēviņiem (skatīt 5.3 apakšpunktu). Nevar izslēgt ietekmi uz fertilitāti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr ir ziņots par pacientiem, kam, lietojot Targretin, novēroti reiboņi un redzes traucējumi. Pacientiem, kuriem terapijas laikā ir reibonis vai redzes traucējumi, nedrīkst vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Beksarofīna drošība ir pārbaudīta klīniskajos pētījumos 193 CTCL pacientiem, kas saņēma beksarofīnu līdz 118 nedēļām, un 420 pacientiem, kuriem nebija konstatēts CTCL vēzis, citos pētījumos.

109 CTCL pacientiem, lietojot ieteikto sākotnējo devu – 300 mg/m² dienā, visbiežāk konstatētās nevēlamās blakusparādības, kas saistītas ar Targretin bija: hiperlipidēmija (galvenokārt paaugstināts triglicerīdu līmenis — 74%), hipotireoze (29%), hiperholesterinēmija (28%), galvassāpes (27%), leikopēnija (20%), nieze (20%), astēnija (19%), izsitumi (16%), eksfoliatīvais dermatīts (15%) un sāpes (12%).

Tabulā sakārtots nevēlamo blakusparādību saraksts

Tabulā norādītās ar zālēm saistītas nevēlamās blakusparādības konstatētas klīniskajos pētījumos CTCL pacientiem (N=109), kuru ārstēšanā izmantoja ieteikto sākotnējo devu 300 mg/m² dienā. Nevēlamo blakusparādību biežums klasificēts šādi: ļoti bieži (>1/10), bieži (>1/100, <1/10), retāk (>1/1000, <1/100), reti (>1/10 000, <1/1000) un ļoti reti (<1/10 000).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

2. Tabula Nevēlamās blakusparādības, kas pacientiem konstatētas klīniskajos pētījumos

Orgānu sistēmas klase (MedDRA terminoloģija*)	Ļoti bieži	Bieži	Retāk
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Leikopēnija	Limfomai līdzīga reakcija Limfadenopātija Hipohromā anēmija ^{1,2,3}	Asins diskurāzija Purpura Koagulācijas traucējumi Palielināts koagulācijas laiks ^{2,3} Anēmija ¹ Trombocitopēnija ³ Trombocitēmija Eozinofīlija ¹ Leikocitoze ² Limfocitoze
Endokrīnās sistēmas traucējumi	Hipotireoze	Vairogdziedzera funkcijas traucējumi	Hipertireoze

Orgānu sistēmas klase (MedDRA terminoloģija*)	Ļoti bieži	Bieži	Retāk
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Hiperlipidēmija, Hiperholesterinēmija	Svara pieaugums Paaugstināts ALAT līmenis serumā Paaugstināts ASAT līmenis serumā Paaugstināts laktatdehidrogenāzes līmenis serumā Paaugstināts kreatinīna līmenis Hipoproteinēmija	Podagra Bilirubinēmija ^{1,3} Paaugstināts urīnvielas slāpeklis asinīs ¹ Samazināts augsta blīvuma lipoproteīnu līmenis serumā
Nervu sistēmas traucējumi		Reibonis Hipostēzija Bezmiegs	Ataksija Neiropātija Reibonis Hiperestēzija Depresija ^{1,2,3} Uzbudinājums
Acu bojājumi		Sausums acīs Redzes traucējumi	Katarakta ^{1,2,3} Ambliopija ³ Redzeslauka patoloģiskās izmaiņas Radzenes bojājumi Redzes traucējumi ^{1,2,3} Blefariīts Konjunktivīts ³
Ausu un labirinta bojājumi		Kurlums	Dzirdes traucējumi
Sirds funkcijas traucējumi			Tahikardija
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Perifērā tūska	Asinpošana Hipertensija Tūska ³ Vazodilatācija ^{1,2,3} Varikozas vēnas
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi		Vemšana Caureja ^{1,3} Slikta dūša ³ Anoreksija ¹ Izmainīti aknu funkcijas testi Lūpu iekaisums ² Sausums mutē ^{2,3} Aizcietējums Meteorisms	Pankreatīts ^{1,3} Aknu mazspēja Gastrointestināli traucējumi ¹
Ādas un zemādas audu bojājumi	Eksfoliatīvais dermatīts Nieve Izsitumi	Ādas čūlas Alopēcija ¹ Ādas hipertrofija Ādas mezgliņi Pinnes Svīšana Sausa āda ^{2,3} Ādas bojājumi	Serozi izdalījumi ¹ <i>Herpes simplex</i> Strutojoši izsitumi Ādas krāsas izmaiņas ³ Matu bojājumi ¹ Nagu bojājumi ^{1,3}
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Sāpes kaulos Artralģija Mialģija	Miastēnija ¹
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi			Albuminūrija ^{1,3} Nieru funkcijas traucējumi

Orgānu sistēmas klase (MedDRA terminoloģija*)	Ļoti bieži	Bieži	Retāk
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	Sāpes Galvassāpes Astēnija	Alerģiska reakcija Infekcija Drebuļi ¹ Sāpes vēderā Mainīts hormonu līmenis ¹	Jaunveidojumi Drudzis ^{1,2,3} Celulīts Parazitāras infekcijas Ģlotādas izmaiņas ³ Sāpes mugurā ^{1,2,3} Izmainīti laboratorijas testi

- 1: nevēlamas blakusparādības, kuru konstatēšanas biežums pieaug, ievadot beksarotīna devu >300 mg/m²/dienā.
- 2: nevēlamas blakusparādības, kuru konstatēšanas biežums pieaug, ievadot 300 mg beksarotīna/m²/dienā pacientiem, kas neslimoja ar CTCL vēzi.
- 3: nevēlamas blakusparādības, kuru konstatēšanas biežums pieaug, ievadot >300 mg beksarotīna/m²/dienā pacientiem, kas neslimoja ar CTCL vēzi (salīdzinot ar 300 mg/m²/dienā pacientiem, kas slimoja ar CTCL vēzi).

Papildu nevēlamās blakusparādības, ko novēroja, ja preparāta lietošanā netika ievērotas ieteicamās devas un indikācijas (t.i., CTCL pacientiem, kam nozīmēta sākotnējā deva >300 mg/m² dienā, vai pacientiem, kam nav konstatēts CTCL vēzis):

Jaunas novērotās nevēlamās blakusparādības

Ekhimoze, punktveida asinsizplūdumi, izmainītas baltās asins šūnas, samazināts tromboplastīna līmenis asinīs, izmainīti eritrocīti, dehidratācija, palielināts gonadotropa luteinizējoša hormona līmenis asinīs, svara zudums, palielināts sārmainas fosfatāzes līmenis, palielināts kreatīn - fosfokināzes līmenis, paaugstināts lipāzes līmenis, hiperkalcēmija, migrēna, perifērais neirīts, parestēzija, hipertoniya, apjukums, nemiers, emocionāla labilitāte, miegainība, samazināts libido, nervozitāte, nistagms, lakrimācijas traucējumi, trokšņi ausīs, garšas parmaiņas, sāpes krūtīs, aritmija, perifēro asinsvadu traucējumi, vispārēja tūska, asins splaušana, aizdusa, pastiprināts klepus, sinusīts, faringīts, disfāģija, čūlas mutē, mutes monilioze, stomatīts, caureja, slāpes, vēdera izejas traucējumi, atraugas, strutojoši izsitumi, makulopapulozi izsitumi, krampji kājās, hematūrija, ARVI sindroms, sāpes iegurnī un ķermeņa smaka.

Atsevišķi novērojumi: kaulu smadzeņu depresija, samazināts protrombīns, samazināts gonadotropais luteinizējošais hormons, paaugstināta amilāze, hiponatrēmija, hipokalēmija, hiperurikēmija, hipoholesterinēmija, hipolipidēmija, hipomagniēmija, gaitas traucējumi, samulsums, apziņas traucējumi, periorālā parestēzija, domāšanas traucējumi, sāpes acīs, hipovolēmija, subdurālas hematomas, sastrēguma sirds mazspēja, sirdsklauves, asiņošana, asinsvadu patoloģija, asinsvadu traucējumi, bālums, pneimonija, elpošanas traucējumi, plaušu funkcijas traucējumi, pleiras bojājumi, holecistīts, aknu bojājumi, dzelte, holestatiskā dzelte, melena, vemšana, laringospazmas, tenesms, rinīts, paaugstināta ēstgriba, gingivīts, *herpes zoster*, psoriāze, furunkuloze, kontaktdermatīts, seboreja, lihenoida dermatīts, artrīts, locītavu traucējumi, urīna aizture, pavājināta urinēšana, poliūrija, niktūrija, impotence, urinācijas traucējumi, krūšu palielināšanās, karcinoma, fotosensibilizācijas reakcija, sejas tūska, slikta pašsajūta, vīrusu infekcijas, palielināts vēders.

Lielākā daļa nevēlamo blakusparādību tika bieži novērotas, ja devas pārsniedza 300 mg/m² dienā. Parasti tās izzuda bez sekām pēc devu samazināšanas vai zāļu lietošanas pārtraukšanas. Tomēr no 810 pacientiem, ieskaitot tos, kuriem nebija ļaundabīgu jaunveidojumu un kuru ārstēšanā tika izmantots beksarotīns, bija trīs nopietnas negatīvas reakcijas ar letālu iznākumu (akūts pankreatīts, subdurāla hematoma un aknu mazspēja). No tiem aknu mazspēja, ko vēlāk konstatēja kā nesaistītu ar beksarotīnu, bija vienīgais gadījums, kas novērots CTCL pacientam.

Hipotireoze parasti rodas 4–8 nedēļas pēc terapijas sākšanas. Tā var būt bez simptomiem, pozitīvi reaģē uz ārstēšanu ar tiroksīnu un izzūd pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas.

Beksarotīna nevēlamo blakusparādību profils atšķiras no citiem perorālajiem neretinoīdu X receptoriem (RXR) — selektīvām retinoīdu zālēm. Galvenokārt beksarotīna RXR saistīšanās aktivitātes dēļ ir maz ticams, ka tas radīs gļotādas un ādas, nagu un matu bojājumi, locītavu sāpes un muskuļu sāpes, par kurām bieži ir ziņots attiecībā uz retīnskābes receptorus (RAR) saistošajiem aģentiem.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Nav ziņots par Targretin pārdozēšanas gadījumiem. Jebkurā pārdozēšanas gadījumā ar atbalstošas terapijas palīdzību pacientam jāārstē radušās pazīmes un simptomi.

Klīniskajos pētījumos ir nozīmētas beksarotīna devas līdz 1000 mg/m² dienā bez akūtas toksiskās iedarbības. Žurkas un suņi attiecīgi panesa atsevišķas devas 500 mg/kg (9000 mg/m²) un 720 mg/kg (14 400 mg/m²) bez ievērojamas toksicitātes.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citas pretaudzēju vielas, ATĶ kods: L01XF03

Darbības mehānisms

Beksarotīns ir sintētisks savienojums, kas uzrāda bioloģisko iedarbību, selektīvi saistoties ar trim RXR: α , β un γ , un tos aktivējot. Pēc aktivācijas receptori funkcionē kā transkripcijas faktori, kas regulē tādus procesus kā šūnu diferenciācija un vairošanās, apoptoze un insulīna sensibilizācija. RXR spēja veidot heterodimērus ar dažādiem receptoru partneriem, kas ir svarīga spēja šūnas funkcijām un fizioloģijai, norāda, ka beksarotīna bioloģiskās aktivitātes ir daudzveidīgākas nekā tiem savienojumiem, kas aktivizē RAR.

In vitro beksarotīns kavē asinsrades un skvamozo šūnu izcelsmes audzēja šūnu augšanu. *In vivo* beksarotīns izraisa audzēja regresiju dažiem dzīvnieku modeļiem un citiem kavē audzēja rašanos. Tomēr precīzs beksarotīna darbības mehānisms ādas T-šūnu limfomas (CTCL) ārstēšanā nav zināms.

Klīniskās izpētes rezultāti

Beksarotīna kapsulas tika novērtētas klīniskajos pētījumos 193 CTCL pacientiem, no kuriem 93 bija iepriekšējai sistēmiskai terapijai nepakļāvīga slimība progresējušā stadijā. No 61 pacienta, kas ārstēti ar sākotnējo devu – 300 mg/m² dienā, vispārējās atbildes reakcijas daļa saskaņā ar ārsta vispārējo novērtējumu bija 51% (31/61) un klīniski pabeigtas atbildes reakcijas daļa 3%. Atbildes reakciju noteica arī pēc piecu klīnisko pazīmju (virsma laukuma, apsārtuma, plankuma pacelšanās, zvīņošanās un hipopigmentācijas/hiperpigmentācijas) kopējā vērtējuma, ietverot arī visas CTCL izpausmes ārpus ādas. Vispārējās atbildes reakcijas daļa saskaņā ar šo kopējo vērtējumu bija 31% (19/61) un klīniski pabeigtas atbildes reakcijas daļa 7% (4/61).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Absorbcija/devas proporcionalitāte: farmakokinētika bija lineāra līdz devai – 650 mg/m². Terminālais pusizvadīšanas periods parasti bija no vienas līdz trim stundām. Pēc atkārtotas devas nozīmēšanas vienreiz dienā devu līmeņos $\geq 230 \text{ mg/m}^2$ C_{max} un AUC dažiem pacientiem bija mazāks par attiecīgajiem vienas devas lielumiem. Ilgstošas uzkrāšanās pierādījumi nav novēroti. Ieteicamā sākotnējās devas līmeņa (300 mg/m²) izmantošanas gadījumā beksarotīna vienas devas un atkārtotas dienas devas farmakokinētiskie parametri bija līdzīgi.

Izkliede

Piesaiste olbaltumvielām/sadalījums: beksarotīns lielā mērā (>99%) saistās ar plazmas olbaltumvielām. Beksarotīna absorbcija orgānos un audos nav novērtēta.

Biotransformācija

Metabolisms: beksarotīna metabolīti plazmā iekļauj 6- hidroksibeksarotīnu un 7- hidroksibeksarotīnu un 6- oksobeksarotīnu un 7-oksobeksarotīnu. *In vitro* pētījumi liek domāt, ka metabolisma ceļš ir glikuronēšana, un citohroms P450 3A4 ir galvenais citohroma P450 izozīms, kas izraisa oksidēšanās metabolītu veidošanos. Pamatojoties uz metabolītu *in vitro* saistību un retinoīdu receptoru aktivēšanas profilu un uz atsevišķo metabolītu relatīvajiem daudzumiem plazmā, metabolītiem ir maza ietekme uz beksarotīna aktivēto retinoīdu receptoru farmakoloģisko profilu.

Eliminācija

Izdalīšanās: beksarotīns un tā metabolīti nozīmīgos daudzumos ar urīnu neizdalās. Novērtētais beksarotīna nieru klīrenss ir mazāks par 1 ml/minūtē. Izdalīšanās caur nierēm nav nozīmīgs beksarotīna izdalīšanās ceļš.

Farmakokinētika īpašās pacientu grupās

Vecums: ņemot vērā grupas datu, kas iegūti par 232 ≥ 65 gadus veciem pacientiem un 343 < 65 gadus veciem pacientiem, farmakokinētikas analīzes rezultātus, vecums beksarotīna farmakokinētiku statistiski nozīmīgi neietekmē.

Ķermeņa svars un dzimums: ņemot vērā grupas datu, kas iegūti par 614 pacientiem ar svaru no 26 līdz 145 kg, farmakokinētikas analīzes rezultātus – jo lielāks ķermeņa svars, jo lielāks beksarotīna šķīstamais klīrenss. Dzimums beksarotīna farmakokinētiku statistiski nozīmīgi neietekmē.

Rase: ņemot vērā grupas datu, kas iegūti par 540 baltās rases un 44 melnās rases pacientiem, farmakokinētikas analīzes rezultātus, beksarotīna farmakokinētika melnajai un baltajai rasei ir līdzīga. Nav pietiekami daudz datu, lai novērtētu iespējamās beksarotīna farmakokinētikas atšķirības citām rasēm.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Beksarotīns nav genotoksisks. Kancerogenitātes pētījumi nav veikti. Auglības pētījumi nav veikti; tomēr seksuāli nobriedušiem vīriešu dzimuma suņiem ir novērota atgriezeniska aspermatoģenēze (28 dienu pētījumā) un sēklinieku deģenerācija (91 dienas pētījumā). Beksarotīnu dodot seksuāli nobriedušiem suņiem sešus mēnešus, ietekme uz sēkliniekiem nav novērota. Ietekmi uz auglību nevar izslēgt. Beksarotīns, tāpat kā vairums retinoīdu, testos ar dzīvnieku sugām bija teratogēns un embriotoksisks pie sistēmiskas iedarbības, kas ir klīniski

sasniedzama cilvēkiem. Neatgriezeniskas kataraktas, kas iekļauj lēcas aizmugures pusi, bija sastopamas žurkām un suņiem, kas saņēma beksarotīna sistēmisku iedarbību, kura ir klīniski sasniedzama cilvēkiem. Šo rezultātu etioloģija nav zināma. Nav izslēgta negatīva ietekme uz kataraktas veidošanos cilvēkam pēc ilglaicīgas ārstēšanas ar beksarotīnu.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs:

makrogols
polisorbāts
povidons
butilēts hidroksianizols

Kapsulas apvalks:

želatīns
īpašs sorbīta glicerīna maisījums (glicerīns, sorbīts, sorbīta anhidrīdi (1,4-sorbitāns), mannīts un ūdens)
titāna dioksīds (E171)
drukas krāsa (SDA 35A spirts (etanola un etilacetāta), propilēnglikols (E1520), melnais dzelzs oksīds (E172), polivinilacetātftalāts, attīrīts ūdens, izopropilspirts, makrogols 400, amonija hidroksīds 28%).

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.
Uzglabāt cieši noslēgtā pudelītē.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Augsta blīvuma polietilēna pudelītes ar bērniem neatveramu noslēgu, satur 100 kapsulu.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Nav īpašu atkritumu likvidēšanas prasību.
Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/01/178/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2001. gada 29. marts
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2006. gada 24. aprīlis

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi atbilstoši Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstam (*EURD* sarakstam), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu un publicēts Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Nav piemērojams.

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

TEKSTS UZ KARTONA KASTĪTES UN PUDELĪTES MARKĒJUMA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Targretin 75 mg mīkstās kapsulas.
Bexarotene

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Viena kapsula satur 75 mg beksarotīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Sastāvā ir sorbīts. Plašāku informāciju skatiet lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

100 mīksto kapsulu.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai
Jānorij vesela
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.
Uzglabāt cieši noslēgtā pudelītē.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/01/178/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Targretin 75 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

TARGRETIN 75 mg mīkstās kapsulas Bexarotene

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiest ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Targretin un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Targretin lietošanas
3. Kā lietot Targretin
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Targretin
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Targretin un kādam nolūkam tās lieto

Targretin aktīvā viela – beksarotīns – pieder zāļu grupai, ko pazīst kā retinoīdus, kuri ir saistīti ar A vitamīnu.

Targretin kapsulas lieto pacienti ar ādas T-šūnu limfomu (CTCL) progresējušā stadijā, ja slimība nav pakļāvusies citiem terapijas veidiem. CTCL ir stāvoklis, kad dažas ķermeņa limfātiskās sistēmas šūnas, ko sauc par T-limfocītiem, kļūst par vēža šūnām un ietekmē ādu.

2. Kas Jums jāzina pirms Targretin lietošanas

Nelietojiet Targretin šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret beksarotīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, vai ja Jums var iestāties grūtniecība un Jūs nelietojat efektīvu kontracepcijas līdzekli;
- ja Jums ir bijis pankreatīts, ja Jums ir nekontrolējams lipīdu (asins tauku) paaugstinājums (augsts asins holesterīna vai augsts asins triglicerīdu līmenis), stāvoklis, ko sauc par A hipervitaminozi, neārstēta vairogdziedzera slimība, aknu mazspēja vai pašlaik esoša sistēmiska infekcija.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Targretin lietošanas konsultējieties ar ārstu:

- ja Jums ir zināma paaugstināta jutība pret retinoīdiem (saistībā ar A vitamīnu), aknu slimība, augsts lipīdu līmenis asinīs vai Jūs lietojat zāles, kas var paaugstināt lipīdu līmeni asinīs, ja Jums ir nekontrolējams cukura diabēts, ir bijušas žultspūšļa vai žultsceļu slimības vai ja Jūs lietojat daudz alkohola;

- ja Jums kādreiz ir bijuši jebkādi psihiskās veselības traucējumi, tai skaitā depresija, nosliece uz agresiju vai garastāvokļa pārmaiņas. Tas ir tāpēc, ka Targretin lietošana var ietekmēt Jūsu garastāvokli.

Nepieciešams kontrolēt lipīdu līmeni asinīs (tukšā dūšā) pirms terapijas uzsākšanas, pēc nedēļas, un vēlāk katru mēnesi, kamēr lietojat zāles.

Lai novērtētu Jūsu aknu un vairogdziedzera funkciju un pastāvīgi kontrolētu eritrocītu un leukocītu skaitu, pirms terapijas uzsākšanas tiks veiktas asins analīzes, un tās tiks atkārtoti veiktas terapijas laikā.

Zāļu lietošanas laikā nepieciešama periodiska acu ārsta apskate redzes traucējumu gadījumā.

Cik vien iespējams, samaziniet saules gaismas iedarbību un izvairieties no solārija.

Ārstēšanas laikā nelietojiet papildus vairāk par 15 000 starptautiskajām vienībām A vitamīna saturošu preparātu dienā.

Psihiskās veselības traucējumi

Dažas izmaiņas Jūsu garastāvoklī un uzvedībā Jūs varat nepamanīt, tāpēc ir ļoti svarīgi, lai Jūs pastāstītu saviem draugiem un ģimenes locekļiem, ka šīs zāles var ietekmēt Jūsu garastāvokli un uzvedību. Viņi var pamanīt tādas izmaiņas un palīdzēt identificēt problēmas, kuras Jums nepieciešams pārrunāt ar ārstu.

.

Bērni un pusaudži

Targretin kapsulas nedrīkst lietot bērni un pusaudži.

Citas zāles un Targretin

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot, tādām kā

- ketokonazols un itraconazols (lieto pret sēnīšu infekcijām),
- eritromicīns, klaritromicīns un rifamicīns (lieto pret bakteriālām infekcijām),
- fenitoīns un fenobarbitāls (lieto pret lēkmēm),
- gemfibrozils (lieto, lai pazeminātu asinīs taukus, tādus kā triglicerīdi un holesterīns),
- A vitamīna papildinātāji, proteāzes inhibitori (lieto pret vīrusu infekcijām),
- tamoksifēns (lieto pret dažām vēža formām),
- demetazons (lieto kā pretiekaisuma līdzekli),
- insulīns, insulīna sekrēciju pastiprinoši zāļlīdzekļi vai insulīna sensibilizatori (lieto pret cukura diabētu).

Tas ir svarīgi, jo, vienlaikus lietojot vairāk par vienām zālēm, var pastiprināties vai pavājināties zāļu iedarbība.

Targretin kopā ar uzturu un dzērienu

Targretin ir jālieto ar uzturu (skatiet 3. punktu). Ja Jūs regulāri patērējat greipfrūtus vai greipfrūtu sulu, lūdzu, konsultējieties ar ārstu, jo šie produkti var mainīt Jūsu organisma reakciju uz Targretin terapiju.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Targretin var kaitēt auglim. **NELIETOJIET Targretin**, ja Jūs esat grūtniece vai zīdāt bērnu. Ja Jums iestājusies grūtniecība vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Ja Jums var iestāties grūtniecība, Jums jāizdara grūtniecības tests vienas nedēļas laikā pirms terapijas uzsākšanas, lai apstiprinātu, ka grūtniecība nav iestājusies. Jums nepārtraukti jālieto efektīvs kontracepcijas līdzeklis, sākot ar vienu mēnesi pirms terapijas uzsākšanas un beidzot ar vienu mēnesi pēc Targretin lietošanas beigām. Ir ieteicams vienlaicīgi izmantot divus drošus kontracepcijas veidus. Ja Jūs lietojat hormonālu kontracepcijas līdzekli (piemēram, pretapaugļošanās tabletes), Jums jākonsultējas ar ārstu.

Ja Jūs esat vīrietis un Jūsu partnere ir grūtniece vai viņai var iestāties grūtniecība, dzimumakta laikā Jums jāizmanto prezervatīvs visā beksarotīna lietošanas laikā un vismaz vienu mēnesi pēc pēdējās devas.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav datu par to, vai Targretin ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ja ārstēšanas laikā Jums ir reiboņi vai redzes traucējumi, nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpoiet mehānismus.

Targretin satur sorbītu un butilēto hidroksianizolu

Targretin sastāvā ir neliels daudzums sorbīta (cukura paveida). Ja Jums ir dažu cukura paveidu nepanesība, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Targretin sastāvdaļa butilētais hidroksianizols var izraisīt gļotādu kairinājumu, tāpēc kapsulas ir jānorij veselas un nesakošļātas.

3. Kā lietot Targretin

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam vai farmaceitam.

Ārsts izrakstīs Jums piemērotu devu.

Ieteicamā deva parasti ir 4–10 kapsulas vienreiz dienā. Ieņemiet izrakstīto kapsulu skaitu katru dienu vienā un tajā pašā laikā kopā ar ēdienu. Kapsulas, ja vēlaties, varat ieņemt tieši pirms ēdienreizes, ēšanas laikā vai uzreiz pēc tās. Kapsulas ir jānorij veselas un nav jākošļā.

Cik ilgi ir jālieto Targretin

Kaut arī dažiem pacientiem ir novērota uzlabošanās dažās pirmajās nedēļās, vairumam pacientu ir jāārstējas dažus mēnešus vai ilgāk, lai panāktu uzlabojumu.

Ja esat lietojis Targretin vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis vairāk Targretin, nekā noteikts, Jums jākonsultējas ar ārstu.

Ja esat aizmirsis lietot Targretin

Ja esat aizmirsis iedzert vienu devu, iedzeriet dienas devu tās pašas dienas nākamajā ēdienreizē, pēc tam iedzeriet parasto devu nākamajā dienā, tāpat kā vienmēr. Nelietojiet dubultu devu vienā dienā, lai aizvietotu iepriekšējās dienas aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot Targretin

To, cik ilgi Jums jālieto Targretin un kad ārstēšanās kursu vēlams beigt, nosaka ārsts. Nepārtrauciet Targretin lietošanu, kamēr ārsts Jums to neiesaka.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiņiet ārstam, vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Pēc iespējas ātrāk pastāstiet ārstam, ja jūtat stāvokļa pasliktināšanos Targretin lietošanas laikā. Dažkārt deva ir jāpielāgo vai jāpārtrauc ārstēšana. Ārsts Jums ieteiks, ko darīt.

CTCL pacientiem, kas ir ārstēti ar ieteikto sākotnējo kapsulu devu, ir novērotas šādas blakusparādības.

Loti bieži (var parādīties vairāk nekā vienam no 10 ārstētiem pacientiem):

samazināts leukocītu skaits,
samazināts vairogdziedzeru hormona līmenis,
tauku (triglicerīdu un holesterīna) paaugstināšanās asinīs,
ādas reakcijas (nieze, apsārtums, kairinājums, lobīšanās),
galvassāpes, nogurums, sāpes.

Bieži (var parādīties ne vairāk kā vienam no 10 ārstētiem pacientiem):

samazināts eritrocītu skaits, palielināti limfmezgli, limfomas pasliktinājums,
vairogdziedzeru traucējumi,
aknu fermentu paaugstināšanās, kavēta nieru funkcija, zems proteīnu saturs asinīs, svara palielinājums,
bezmiegs, reibonis, samazināta ādas jutība,
sausums acīs, kurlums, nepatīkama sajūta acīs, tai skaitā kairinājums un smagums,
roku un kāju tūska,
slikta dūša, caureja, sausa mute, sausas lūpas, ēstgribas zudums, aizcietējumi, pārmērīga gāzu izdalīšana, novirzes aknu funkcijas testos, vemšana,
sausā āda, ādas izmaiņas, matu izkrišana, ādas čūlas, pinnes, ādas sabiezēšana, ādas mezgliņi, pastiprināta svīšana,
locītavu sāpes, kaulu sāpes, muskuļu sāpes,
drebuļi, sāpes vēderā, alerģiska reakcija, infekcija.

Retāk (var parādīties ne vairāk kā vienam no 100 ārstētiem pacientiem):

asinsrites traucējumi, eozinofīlija, leukocitoze, limfocitoze, purpura, palielināts vai samazināts trombocītu skaits,
pastiprināta vairogdziedzeru darbība,
paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs, traucēta nieru funkcija, podagra, augsta blīvuma lipoproteīdu (ABL) holesterīna samazināšanās,
uzbudinājums, līdzsvara traucējumi, depresija, paaugstināta ādas jutība pie pieskārieniem, parestēzijas, reibonis,
redzes traucējumi, neskaidra redze, plakstiņu iekaisums, katarakta, acs ābola iekaisums, radzenes bojājumi, dzirdes traucējumi, redzeslauka traucējumi,
uztūkums, asiņošana, paaugstināts asinsspiediens, paātrināta sirdsdarbība, redzama vēnu paplašināšanās, asinsvadu paplašināšanās,
kuņģa un zarnu trakta traucējumi, aknu mazspēja, aizkuņģa dziedzera iekaisums,
matu izmaiņas, *herpes simplex*, nagu izmaiņas, strutaini izsitumi, serozi izdalījumi, ādas krāsas izmaiņas,
muskuļu vājums,
olbaltumvielas urīnā, aknu funkcijas traucējumi,
sāpes mugurā, ādas infekcija, drudzis, parazītu invāzija, izmainīti laboratorijas testi, gļotādas izmaiņas, audzēju veidošanās.

Retas fatālas blakusparādības ir aizkuņģa dziedzera akūts iekaisums, asinsizplūdums smadzenēs un aknu mazspēja.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par

blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Targretin

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz marķējuma. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C. Uzglabāt cieši noslēgtā pudelītē.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājjiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Targretin satur

Katra Targretin kapsula satur 75 mg aktīvās vielas beksarotīna.

Kapsulas satur arī citas sastāvdaļas: makrogolu, polisorbātu, povidonu un butilētu hidroksianizolu.

Kapsulas apvalks sastāv no želatīna, speciāla sorbīta un glicerīna maisījuma (glicerīns, sorbīts, sorbīta anhidrīdi (1,4-sorbitāns), mannīts un ūdens), titāna dioksīda (E171) un drukas krāsas ((SDA 35A spirts (etilspirts un etilacetāts), propilēnglikola (E1520), melnā dzelzs oksīda (E172), polivinilacetātftalāta, attīrīta ūdens, izopropilspirta, makrogola 400, amonija hidroksīda 28%).

Targretin ārējais izskats un iepakojums

Targretin ir pieejams mīksto kapsulu veidā iekšķīgai lietošanai baltā plastmasas pudelītē, kurā ir 100 kapsulu. Katra Targretin kapsula satur 75 mg aktīvās vielas beksarotīna.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.