

ANNESS I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Targretin 75 mg kapsuli rotob

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kapsula fiha 75 mg ta' bexarotene.

Eċċipjent(i) b'effett magħruf: sorbitol

Għal-lista shiha ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula ratba.

Kapsula bajda tagħti fil-griz, li fiha suspensjoni likwida u stampata bil-kliem "Targretin" fuqha.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Targretin huwa indikat għall-kura ta' manifestazzjonijiet fil-ġilda f'pazjenti adulti li qegħdin fi stadju avanzat ta' *cutaneous T-cell lymphoma* (CTCL) li mhux qed jirrispondu għal mill-anqas kura sistemika waħda.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-terapija b'bexarotene trid tinbeda u titkompli biss minn tobbja li għandhom esperjenza fil-kura ta' pazjenti bis-CTCL.

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata tal-bidu hi ta' 300 mg/m²/kuljum. Il-kalkolazzjonijiet tad-doża tal-bidu skond l-erja tas-superfiċje tal-ġisem huma kif ġej:

Tabella 1 Doża tal-bidu rakkomandata

Livell tad-doża tal-bidu (300 mg/m ² /kuljum)		Numru ta' kapsuli Targretin ta' 75 mg
Erja tas-superfiċje tal-ġisem (m ²)	Doża totali ta' kuljum (mg/kuljum)	
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

Linji gwida għat-tibdil fid-doża

Il-livell tad-doża ta' 300 mg/m²/kuljum jista' jkun aġġustat għal 200 mg/m²/kuljum u mbagħad għal 100 mg/m²/kuljum, jew ikun sospiż temporanjament jekk ikun mehtieg minhabba t-tossicità. Meta t-tossicità tkun ikkontrollata, id-doži jistgħu jerġgħu jkunu aġġustati mill-ġdid 'il fuq b'attenzjoni. B'monitoraġġ kliniku adattat, il-pazjenti individwali jistgħu jibbenefikaw minn doži ta' aktar minn 300 mg/m²/kuljum. Doži ta' aktar minn 650 mg/m²/kuljum ma kinux evalwati f'pazjenti bis-CTCL. Fi provi kliniċi, bexarotene ingħata sa 118-il ġimgħa lill-pazjenti bis-CTCL. Il-kura għandha titkompla sakemm il-pazjent ikun qed jibbenefika minnha.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' bexarotene fit-tfal (ta' età taħt it-18-il sena) għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda data disponibbli

Pazjenti anzjani

Min-numru totali ta' pazjenti bis-CTCL fl-istudji kliniċi, 61% kienu ta' 60 sena jew aktar, filwaqt li 30% kienu ta' 70 sena jew aktar. L-ebda differenzi globali fis-sigurtà ma kienu osservati bejn il-pazjenti ta' 70 sena jew aktar, u pazjenti iżgħar, iżda wiehed ma jistax jeskludi s-sensittività akbar għal bexarotene ta' xi individwi li jkunu aktar anzjani. Id-doża standard għandha tintuża fl-anzjani.

Pazjenti b'insuffiċjenza renali

Ma saru l-ebda studji formali fuq pazjenti b'insuffiċjenza renali. Informazzjoni klinika farmakokinetika tindika li t-tnehhija ta' bexarotene fl-awrina u tal-metaboliti tiegħu, hi passaġġ sekondarju tat-tnehhija għal bexarotene. Fil-pazjenti kollha li kienu evalwati, it-tnehhija renali ta' bexarotene kienet ta' inqas minn 1 ml/minuta. Minhabba li l-informazzjoni hi limitata, il-pazjenti b'insuffiċjenza renali għandhom ikunu mmonitorati b'attenzjoni waqt li jkunu qegħdin fuq it-terapija ta' bexarotene.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal użu orali.

Il-kapsuli Targretin għandhom jittiehdu bhala doża waħda orali kuljum flimkien ma' l-ikel. Il-kapsula m'għandhiex tintmagħad.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Tqala u treddiġh.

Nisa li jistgħu jkollhom it-tfal li mhux qed jużaw miżuri effettivi ta' kontraċezzjoni.

Storja ta' pankreatite.

Iperkolesterolemija mhux ikkontrollata.

Ipertrigliceridemija mhux ikkontrollata.

Ipervitaminosi A.

Mard mhux ikkontrollat fit-tirojde.

Insuffiċjenza epatika.

Infazzjoni sistemika li għadha għaddejja.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Generali

Il-kapsuli targretin għandhom jintużaw bl-attenzjoni f'pazjenti li hu magħruf li għandhom sensittività eċċessiva għar-retinojdi. Ma kienu osservati l-ebda każijiet ta' reattività inkroċjata. Pazjenti li jkunu qed jieħdu bexarotene, m'għandhomx jagħtu d-demmi għat-trasfuzjoni.

Butylated hydroxyanisole, sustanza f'Targretin, tista' tikkawza irritazzjoni lill-membrani mukuzi; għalhekk il-kapsuli jridu jinbelgħu intatti, u m'għandekx tomgħodhom.

Lipidi

Fi studji kliniċi, l-iperlipidimja kienet identifikata bħala effett marbut ma' l-użu ta' bexarotene. Id-determinazzjonijiet tal-lipidi fid-demmm (triglycerides u kolesterol) fl-istat sajjem għandhom jittwettqu qabel ma tinbeda t-terapija b'bexarotene, u f'intervalli ta' kull ġimgħa sakemm ir-rispons tal-lipidi għal bexarotene ikun stabbilit, li normalment isehh fi żmien minn ġimagħtejn sa erba' ġimgħat, u mbagħad f'intervalli ta' mhux inqas minn darba f'xahar wara dak il-perjodu. Il-livelli tat-triglycerides fl-istat sajjem għandhom ikunu normali jew normalizzati b'intervent adattat qabel ma tinbeda t-terapija b'bexarotene. Għandu jsir kull sforz biex il-livelli tat-triglycerides jinżammu taħt

4.52 mmol/l biex jitnaqqas ir-riskju ta' kundizzjonijiet jew mard kliniku b'konsegwenza ta' dan. Jekk, fl-istat sajjem, il-livelli tat-triglycerides huma għoljin jew joghlew matul il-kura, hu rakkomandat li tinbeda terapija antilipemika, u jekk ikun meħtieġ, tnaqqis fid-doża (minn 300 mg/m²/kuljum ta' bexarotene għal 200 mg/m²/kuljum, u jekk meħtieġ għal 100 mg/m²/kuljum) jew it-twaqqif tal-kura. Informazzjoni minn studji kliniċi tindika li l-konċentrazzjonijiet ta' bexarotene ma kinux affettwati mill-ġhoti fl-istess hin ta' atorvastatin. Madankollu, l-ġhoti fl-istess hin ta' gemfibrozil irriżulta f'żidiet sostanzjali fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' bexarotene, u għalhekk, l-ġhoti fl-istess hin ta' gemfibrozil ma' bexarotene mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.5). Żidiet tal-kolesterol fis-serum għandhom ikunu mmanigġjati skond il-prattika medika kurrenti.

Pankreatite

Fi studji kliniċi, il-pankreatite akuta marbuta ma' żidiet ta' triglycerides fis-serum fl-istat sajjem, kienet irrappurtata. Pazjenti bis-CTCL li jkollhom fatturi ta' riskju għall-pankreatite (eż. episodji ta' pankreatite fil-passat, iperlipidimja mhux ikkontrollata, konsum żejjed ta' alkohol, dijabete mellitus mhux ikkontrollata, mard ta' l-apparat biljari, u li qed jiehdu mediċini li huma magħrufin li jżidu l-livelli tat-triglycerides jew li huma marbuta ma' tossiċità pankreatika), m'għandhomx ikunu kkurati b'bexarotene, ħlief jekk il-benefiċċju potenzjali jegħleb ir-riskju.

Anormalitajiet tat-Test tal-Funzjoni tal-Fwied (Liver Function Test - LFT)

Kienu rrappurtati żidiet tal-LFT marbuta ma' l-użu ta' bexarotene. Ibbażat fuq informazzjoni mill-provi kliniċi li għadhom għaddejjin, iż-żieda ta' LFTs għabet fi żmien xahar fi 80% tal-pazjenti wara tnaqqis fid-doża jew it-twaqqif tat-terapija. L-LFTs fil-linja bażi għandhom jinkisbu, u l-LFTs għandhom ikunu mmonitorjati bl-attenzjoni kull ġimgħa matul l-ewwel xahar, u mbagħad kull xahar wara dak il-perjodu. Għandha tingħata konsiderazzjoni lis-sospensjoni jew it-twaqqif ta' bexarotene jekk ir-riżultati tat-test ikunu ta' aktar minn tliet darbiet tal-Limitu ta' Fuq tan-Normal għal SGOT/AST, SGPT/ALT, jew il-bilirubina.

Bidliet fit-test tal-funzjoni tat-tirojde

Bidliet fit-testijiet tal-funzjoni tat-tirojde kienet osservati f'pazjenti li kienu qed jirċievu bexarotene, u fil-biċċa l-kbira tagħhom kienet osservati bħala tnaqqis reversibbli fil-livelli ta' l-ormon tat-tirojde (total ta' thyroxine ta' T₄) u fil-livelli ta' l-ormon li jstimula t-tirojde (*thyroid-stimulating hormone* - TSH). It-testijiet tal-funzjoni tat-tirojde fil-linja bażi għandhom jinkisbu u mbagħad ikunu mmonitorati mill-anqas kull xahar matul il-kura u kif indikat mill-iżvilupp ta' sintomi li huma konsistenti ma' l-ipotirojdiżmu. Pazjenti b'ipotirojdiżmu sintomatiku li jkunu fuq terapija b'bexarotene, kienet kkurati b'supplimenti ta' l-ormon tat-tirojde, bil-fejqa tas-sintomi.

Lewkopenja

Lewkopenja marbuta mat-terapija b'bexarotene kienet irrappurtata fl-istudji kliniċi. Il-maġġoranza tal-każijiet fiequ wara tnaqqis fid-doża jew it-twaqqif tal-kura. Id-determinazzjoni ta' l-għadd taċ-ċelluli tad-demmm bojod flimkien ma' l-għadd differenzjali għandhom jinkisbu fil-linja bażi, darba f'ġimgħa matul l-ewwel xahar u mbagħad kull xahar wara dak il-perjodu.

Anemija

Anemija marbuta mat-terapija b' bexarotene kienet irrappurtata fl-istudji kliniċi. Id-determinazzjoni ta' l-emoglobina għandha tinkiseb fil-linja bażi, darba f' gimgħa matul l-ewwel xahar u mbagħad kull xahar wara dak il-perjodu. It-tnaqqis ta' l-emoglobina għandu jkun immaniġġjat skond il-prattika medika kurrenti.

Disturbi psikjatriċi

Depressjoni, depressjoni aggravata, ansjetà, u tibdil tal-burdata ġew irrappurtati f' pazjenti ttrattati b' retinojdi sistemici, li jinkludu bexarotene. Attenzjoni partikulari għandha tingħata lil pazjenti bi storja ta' depressjoni. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali ta' depressjoni u jiġu riferuti għal trattament adattat jekk ikun hemm bżonn. Li l-membri tal-familja jew il-hbieb ikunu konxji dwar dawn is-sintomi jista' jkun ta' għajjnuna biex tiġi individwata d-deterjorazzjoni tas-saħħa mentali.

Opaċitajiet tal-lenti

Wara l-kura b' bexarotene, kien osservat li xi pazjenti kellhom opaċitajiet tal-lenti fil-passat li ma kinux ġew innutati, jew bidla fl-opaċitajiet tal-lenti li kienu jeżistu minn qabel, li ma kinux marbuta mat-tul tal-kura jew mal-livell tad-doża ta' l-espożizzjoni. Minhabba l-prevalenza għolja u r-rata naturali tal-formazzjoni ta' katarretti fil-popolazzjoni tal-pazjenti aktar anzjani li kienu rrapprezentati fl-istudji kliniċi, ma kien hemm l-ebda rabta apparenti bejn l-inċidenza tal-formazzjoni ta' l-opaċità tal-lenti u l-għoti ta' bexarotene. Madankollu, ma kienx eskluż effett avvers tal-kura fit-tul ta' bexarotene fuq l-opaċità tal-lenti fil-bnedmin. Kwalunkwe pazjent ikkurat b' bexarotene li jkollu diffikultajiet fil-vista, għandu jkollu eżami oftalmologiku adattat.

Supplimentazzjoni ta' vitamina A

Minhabba r-relazzjoni ta' bexarotene ma' vitamina A, il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jillimitaw is-supplimenti ta' vitamina A għal $\leq 15,000$ IU/kuljum biex jevitaw effetti tossiċi addittivi potenzjali.

Pazjenti li għandhom dijabete mellitus

Għandha tingħata attenzjoni meta bexarotene jingħata lil pazjenti li jkunu qed jużaw l-insulina, mediċini li jtejbū t-tnixxija ta' l-insulina (eż. sulfonilureas), jew *sensitisers* ta' l-insulina (eż. thiazolidinediones). Ibbażat fuq il-mekkaniżmu magħruf ta' l-azzjoni, bexarotene jista' potenzjalment isahħa l-azzjoni ta' dawn il-mediċini, li tirriżulta f' ipoglicemija. Ma kienu rrapportati l-ebda każijiet ta' ipoglicemija marbuta ma' l-użu ta bexarotene bħala monoterapija.

Fotosensittività

L-użu ta' xi retinojdi kien marbut ma' sensittività għad-dawl. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jimminimizzaw l-espożizzjoni għad-dawl tax-xemx u biex jevitaw lampi li jintużaw sabiex wiehed jismar matul it-terapija b' bexarotene, għax informazzjoni *in vitro* tindika li bexarotene jista' potenzjalment ikollu effett ta' fotosensittività.

Kontraċettivi orali

Bexarotene jista' potenzjalment jikkaguna enzimi metabolici u għalhekk, teoretikament inaqqas l-effikaċja tal-kontraċettivi *oestroprogestative*. Għaldaqstant, jekk il-kura b' bexarotene hi intenzjonata għal mara li jista' jkollha t-tfal, metodu kontraċettiv affidabbli u mhux ormonali hu rakkomandat ukoll, minhabba li bexarotene jappartjeni għal klassi terapewtika li għaliha, ir-riskju ta' malformazzjonijiet umani hu għoli.

Popolazzjoni pedjatrika

Targretin mhuwiex rakkomandat fit-tfal (taħt l-età ta' 18-il sena)

Targretin fih ammont żgħir ta' sorbitol, għalhekk pazjenti b' intolleranza ereditarja (*hereditary fructose intolerance* – HFI) rari għal fructose m'għandhomx jieħdu din il-mediċina.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Effetti ta' sustanzi ohrajn fuq bexarotene

Ma saru l-ebda studji biex jevalwaw l-interazzjonijiet ma' bexarotene. Fuq il-baži tal-metaboliżmu li jossida ta' bexarotene minn ċitokrom P450 3A4 (CYP3A4), l-ġhoti flimkien ma' sotto-strati ohrajn ta' CYP3A4, bħal ketoconazole, itraconazole, inibituri tal-protease, clarithromycin u erythromycin, jista' teoretikament iwassal għal żieda fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' bexarotene. Flimkien ma' dan, l-ġhoti flimkien ma' *inducers* ta' CYP3A4 bħal rifampicin, phenytoin, dexamethasone jew phenobarbital, jista' teoretikament jikkawża tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' bexarotene.

L-attenzjoni hi rakkomandata f'każ li jingħata ma' substrati ta' CYP3A4 li jkollhom margni terapewtika dejqa, i.e. sustanzi immunosuppressivi (cyclosporine, tacrolimus, sirolimus) kif ukoll ċitotossi metabolati minn CYP3A4, i.e. cyclophosphamide, etoposide, finasteride, ifosfamide, tamoxifen, vinca-alcaloids.

Analizi tal-popolazzjoni tal-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' bexarotene f'pazjenti bis-CTCL indikat li l-ġhoti fl-istess hin ta' gemfibrozil irriżulta f'żidiet sostanzjali tal-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' bexarotene. Il-mekkaniżmu ta' din l-interazzjoni mhuwiex magħruf. Taħt kundizzjonijiet simili, il-konċentrazzjonijiet ta' bexarotene ma kinux affettwati mill-ġhoti fl-istess hin ta' atorvastatin jew levothyroxine. L-ġhoti fl-istess hin ta' gemfibrozil flimkien ma' bexarotene mhuwiex rakkomandat.

L-effetti ta' bexarotene fuq sustanzi ohrajn

Hemm indikazzjonijiet li bexarotene jista' jirriżulta f'induzzjoni ta' CYP3A4. Għallhekk, l-ġhoti ripetut ta' bexarotene jista' jirriżulta f'awto-induzzjoni tal-metaboliżmu tiegħu stess u, partikularment, f'livelli tad-doża li jkunu ta' aktar minn 300 mg/m²/kuljum, jista' jżid ir-rata tal-metaboliżmu u jnaqqas il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' sustanzi ohrajn li jkunu metabolat minn ċitokrom P450 3A4, bħal tamoxifen. Pereżempju, bexarotene jista' jnaqqas l-effikaċja tal-kontraċettivi orali (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.6).

Bexarotene jista' potenzjalment isahħah l-azzjoni tal-insulina, ta' sustanzi li jsahħu s-sekrezzjoni tal-insulina (eż. sulfonilureas), jew ta' sensitizzaturi tal-insulina (eż. thiazolidinediones), li jirriżultaw f'ipoglicemija (ara sezzjoni 4.4).

Interazzjonijiet tat-testijiet tal-laboratorju

Il-valuri ta' l-assaġġ CA125 f'pazjenti b'kanċer ta' l-ovarji jistgħu jiżdiedu bit-terapija b'bexarotene.

Interazzjonijiet ma' l-ikel

Fil-provi kliniċi kollha, il-pazjenti ngħataw parir biex jieħdu l-kapsuli Targretin kapsuli ma' l-ikel, jew immedjatament wara l-ikel. Fi studju kliniku wieħed, il-valuri ta' l-AUC u tas-C_{max} ta' bexarotene fil-plażma kienu oġġla b'mod sostanzjali wara l-ġhoti ta' ikla li kien fiha x-xaħam meta mqabbla mal-valuri wara l-ġhoti ta' soluzzjoni tal-glucose. Billi l-informazzjoni dwar is-sigurtà u l-effikaċja mill-provi kliniċi hi bbażata fuq l-ġhoti ma' l-ikel, hu rakkomandat li l-kapsuli Targretin jittieħdu ma' l-ikel.

Fuq il-baži tal-metaboliżmu li jossida ta' bexarotene minn ċitokrom P450 3A4, il-meraġ tal-grejpfrut teoretikament jista' jwassal għal żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' bexarotene fil-plażma.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx informazzjoni bizzejjed mill-użu ta' bexarotene f'nisa tqal. Studji f'annimali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva. Fuq bazi tal-paragun ta' espożizzjonijiet ta' bexarotene fuq l-annimali u fuq il-pazjenti, ma ntweriex margni ta' sigurtà għat-teratoġenicità fil-bniedem (ara sezzjoni 5.3). Bexarotene m'għandux jingħata waqt it-tqala (ara sezzjoni 4.3).

Jekk dan il-prodott mediċinali jintuża bi żball matul it-tqala, jew jekk il-pazjenta tohroġ tqila meta tkun qed tieħu dan il-prodott mediċinali, il-pazjenta għandha tkun infurmata dwar il-periklu potenzjali lill-fetu.

Kontraċezzjoni fl-irġiel u fin-nisa

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv meta jużaw bexarotene. Test tat-tqala negattiv, sensitiv, (eż. serum beta-human chorionic gonadotropin, beta-HCG) għandu jinkiseb fi żmien ġimgha qabel ma tinbeda t-terapija b'bexarotene. Għandu jintuża kontraċettiv effettiv minn meta jsir magħruf li t-test tat-tqala hu negattiv sal-bidu tat-terapija, matul it-terapija, u għall mill-anqas xahar wara t-twaqqif tat-terapija. Fejn il-kontraċezzjoni tkun meħtieġa, hu rakkomandat li żewġ forom affidabbli ta' kontraċezzjoni jintużaw flimkien. Bexarotene jista' potenzjalment jikkaguna enzimi metabolici, u għalhekk, teoretikament, inaqqas l-effikaċja tal-kontraċettivi *oestroprogestative* (ara sezzjoni 4.5). Għaldaqstant, jekk il-kura b'bexarotene hi intenzjonata għal mara li jista' jkollha t-tfal, metodu kontraċettiv affidabbli u mhux ormonali hu rakkomandat ukoll. Pazjenti rġiel b'sieħba sesswali li huma tqal, possibbilment tqal, jew li potenzjalment jistgħu joħorġu tqal, għandhom jużaw il-kondoms waqt il-kopulazzjoni sesswali meta jkunu qed jiehdu bexarotene, u għal mill-anqas xahar wara l-aħħar doża.

Treddigh

Mhux magħruf jekk bexarotene jiġix eliminat mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Bexarotene m'għandux jintuża fuq ommijiet li jkunu qed iredgħu.

Fertilità

M'hemmx dejta fuq il-bniedem dwar l-effett ta' bexarotene fuq il-fertilità. Fi klieb irġiel, xi effetti ġew dokumentati (ara sezzjoni 5.3). Effetti fuq il-fertilità ma jistgħux jiġu esklużi.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni. Madankollu, l-isturdament u diffikultajiet fil-vista kienu rrapportati f'pazjenti li kienu qed jiehdu Targretin. Pazjenti li jkollhom sturdament jew diffikultajiet fil-vista matul it-terapija, m'għandhomx isuqu jew iħaddmu xi makkinarju.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Is-sigurtà ta' bexarotene kien eżaminata fi studji klinici fuq 193-pazjent li kellhom CTCL li rċiew bexarotene sa 118-il ġimgha, u f'420 pazjent li ma kellhomx kanċer tas-CTCL fi studji oħrajn.

F'109-pazjent bis-CTCL li kienu kkurati fid-doża rakkomandata tal-bidu ta' 300-mg/m²/kuljum, l-aktar reazzjonijiet avversi għal Targretin li kienu rrapportati b'mod komuni kienu iperlipemija ((primarjament livell għoli ta' triglycerides) 74%), ipotiroidizmu (29%), iperkolesterolemija (28%), uġiġħ ta' ras (27%), lewkopenja (20%), ħakk (20%), astenja (19%), raxx (16%), dermatite bil-qxur (15%), u uġiġħ (12%).

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Dawn ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin, marbuta ma' Tagretin, kienu rrapportati matul studji kliniċi f'pazjenti bis-CTCL (N=109) li kienu kkurati fid-doża rakkomandata tal-bidu ta' 300-mg/m²/kuljum. Il-frekwenzi tar-reazzjonijiet avversi huma kklassifikati bħala komuni hafna (>1/10), komuni (>1/100, <1/10), mhux komuni (>1/1,000, <1/100), rari (>1/10,000, <1/1,000), u rari hafna (<1/10,000).

F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa għandhom jitniżżlu skond is-serjeta' tagħhom. L-effetti li huma l-aktar serji għandhom jitniżżlu l-ewwel, segwiti minn dawk anqas serji.

Tabella 2 Reazzjonijiet avversi rrapportati fil-pazjenti fl-istudji kliniċi

Sistema tal-Klassifika tal-Organi (Terminoloġija MedDRA [*])	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Lewkopenija	Reazzjoni Qisha Limfoma Limfadenopatija Anemija Ipokromika ^{1,2,3}	Diskrasija tad-Demm Purpura Disturbi tal-Koagulazzjoni Żieda fil-Hin tal-Koagulazzjoni ^{2,3} Anemija Tromboċitopenja ³ Tromboċitemija Eosinofilja ¹ Lewkoċitosi ² Limfoċitosi
Disturbi fis-sistema endokrinarja	Ipotirojdiżmu	Disturbi tat-Tirojde	Ipertirojdiżmu
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Iperlipemija Iperkolesterolemija	Żieda fil-Piż Żieda fis-SGOT Żieda fis-SGPT Żieda fil-Lactic Dehydrogenase Żieda fil-Krejinina Ipoproteinemija	Gotta Bilirubinemija ^{1,3} Żieda fil-BUN ¹ Tnaqqis fil-Lipoproteina b'Densità Għolja
Disturbi fis-sistema nervuża		Sturdament Ipestesija Nuqqas ta' Rqad	Atassja Newropatija, Sturdament Iperestesija, Dipressjoni ^{1,2,3} Aġitazzjoni
Disturbi fl-ghajnejn		Għajnejn xotti Disturbi fl-ghajnejn	Katarretti Speċifikati ^{1,2,3} Amblijopija ³ Difett fil-Kamp Viżiv Leżjoni tal-Kornea Vista Anormali ^{1,2,3} Blefarite Konguntivite ³
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika		Tittarrax	Disturbi tal-widnejn
Disturbi fil-qalb			Takikardija
Disturbi vaskulari		Edema Periferali	Emorraġija Pressjoni tad-Demm Għolja Edema ³ Vazodilatazzjoni ^{1,2,3}

Sistema tal-Klassifika tal-Organ (Terminologija MedDRA [®])	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni
			Vini Varikuži
Disturbi gastro-intestinali		Rimettar Dijarea ^{1,3} Nawseja ³ Anoreksja ¹ Testijiet tal-Funzjoni tal-Kliwi b'Riżultat Anormali <i>Cheilitis</i> ² Halq Xott ^{2,3} Stitikezza Gass	Pankreatite ^{1,3} Insuffiċjenza Epatika Disturbi Gastrointestinali ¹
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Dermatite bil-Qxur Hakk Raxx	Ulċera fil-Ġilda Alopeċja ¹ Ipertrofija tal-Ġilda Għoqod fil-Ġilda Akne Għaraq Ġilda Xotta ^{2,3} Disturbi fil-Ġilda	Frug ta' Likwidu Qisu Serum ¹ <i>Herpes Simplex</i> Raxx bil-Ponot Tibdil fil-Kulur tal-Ġilda ³ Disturbi fix-Xagħar ¹ Disturbi fid-Dwiefer ^{1,3}
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi		Ugħigh fl-Għadam Artralġja Mijalġja	Mijastenja ¹
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja			Albuminuria ^{1,3} Funzjoni Anormali tal-Kliwi
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Ugħigh Ugħigh ta' ras Astinja	Reazzjonijiet Allergika Infezzjoni Tertir ta' Bard ¹ Ugħigh ta' Zaqq Livelli Mibdula ta' l-Ormoni ¹	Neoplażma, Deni ^{1,2,3} Cellulite Infezzjoni Parassitika Disturbi fil-Membrana Mukuża ³ Ugħigh fid-Dahar ^{1,2,3} Test tal-Laboratorju Anormali

- 1: reazzjonijiet avversi osservati flimkien ma' żieda fil-frekwenza meta bexarotene ingħata f'doża ta' >300 mg/m²/kuljum.
- 2: reazzjonijiet avversi osservati flimkien ma' żieda fil-frekwenza meta bexarotene ingħata f'doża ta' 300 mg/m²/kuljum f'pazjenti li m'għandhomx kanċer tas-CTCL.
- 3: reazzjonijiet avversi osservati flimkien ma' żieda fil-frekwenza meta bexarotene ingħata f'doża ta' >300-mg/m²/kuljum (meta mqabbel ma' l-għoti lil pazjenti bis-CTCL f'doża ta' 300 mg/m²/kuljum) f'pazjenti li m'għandhomx kanċer tas-CTCL.

Reazzjonijiet avversi addizzjonali osservati meta l-medicina tintuża 'il barra mid-doża rakkomandata u l-indikazzjoni (i.e. tintuża fis-CTCL f'doża tal-bidu ta' >300mg/m²/kuljum jew f'indikazzjonijiet ta' kanċer li mhux tas-CTCL):

Reazzjonijiet avversi godda li kienu osservati

Ekkimozi, tbengil, ċelluli bojod tad-demmm anormali, tnaqqis fit-thromboplastin, eritrociti anormali, deidrazzjoni, żieda fl-ormon gonadotropiku *luteinizing*, telf ta' piż, żieda fl-alkaline phosphatase, żieda fil-kreatinina phosphokinase, żieda fil-lipase, iperkalcemija, emigranja, nevrite periferali, parestesija, ipertonija, konfużjoni, ansjetà, nuqqas ta' stabbiltà emozzjonali, nġhas, tnaqqis fil-libido, nervożità, ma tibqax tara bil-lejl, *nystagmus*, disturbi fil-lakrimazzjoni, żanzin fil-widnejn, tibdil fit-togħma, ugħigh fis-sider, arritmija, disturbi vaskulari periferali,

edema ġeneralizzata, emoptisi, qtugħ ta' nifs, żieda fis-sogħla, sinusite, faringite, disfagġja, ulċerazzjoni tal-ħalq, moniliasi orali, stomatite, dispepsja, għatx, ippurgar anormali, titfewwaq, raxx vesikobulluż, raxx makulopapulari, bugħawwieġ fir-riglejn, ematurja, sindrome ta' l-influwenza, uġiġħ pelviku, u riha tal-ġisem.

Osservazzjonijiet wahidhom ta' dawn li ġejjin kienu rrapportati wkoll: nuqqas fil-funzjoni tal-mudullun, tnaqqis fil-prothrombin, tnaqqis fl-ormon gonadotrofiku *luteinizing*, żieda fl-amylase, iponatremija, ipokalemija, iperurikemija, ipokolesterolemija, ipolipemija, ipomanjesemija, timxi b'mod anormali, sturdament, parestesija ċirkumorali, ħsibijiet anormali, uġiġħ fl-ġhajnejn, ipovolemija, ematoma subdurali, insuffiċjenza kongestiva tal-qalb, palpitazzjoni, tinfaṛaġ, anomalija vaskulari, disturbi vaskulari, sfurija, pnemonja, disturbi respiratorji, disturbi tal-pulmun, disturbi tal-plewra, koleċistite, ħsara fil-fwied, suffejra, suffejra kolestatika, melaena, rimettar, laringiżmu, *tenesmus*, rinite, żieda fl-aptit, ġingivite, *herpes zoster*, psorjasi, furunkolosi, dermatite tal-kuntatt, seborrea, dermatite *lichenoid*, artrite, disturbi tal-ġogi, żamma ta' l-awrina, indeboliment meta tagħmel l-awrina, tagħmel ammont eċċessiv ta' awrina, notturnja, impotenza, anormalità fl-awrina, tkabbir tas-sider, karċinoma, reazzjoni tas-sensittività għad-dawl, edema tal-wiċċ, telqa, infezzjoni virali, tkabbir fid-daqs taż-żaqq.

Il-maġġoranza tar-reazzjonijiet avversi kienu osservati f'incidenza oġġla f'dożi akbar minn 300 mg/m²/kuljum. Ġeneralment, dawn fiequ mingħajr ma kien hemm l-ebda kundizzjonijiet jew mard b'konsegwenza ta' dan, malli tnaqqset id-doża jew twaqqfet il-kura. Madankollu, fost total ta' 810 pazjenti, li jinkludi dawk mingħajr malinn, li kienu kkurati b'bexarotene, kien hemm tliet reazzjonijiet avversi serji b'riżultat fatali (pankreatite akuta, ematoma subdurali u insuffiċjenza tal-fwied). Minn dawn, l-insuffiċjenza tal-fwied, li sussegwentement kien stabbilit li ma kinitx marbuta ma' bexarotene, kienet l-unika waħda li seħħet f'pazjent li kellu CTCL.

L-ipotirojdiżmu ġeneralment iseħħ 4-8 ġimgħat wara l-bidu tat-terapija. Dan jista' jkun asintomatiku u jirrispondi għall-kura b'thyroxine u jfieg malli titwaqqaf il-kura.

Bexarotene għandu profil differenti għar-reazzjonijiet avversi għal retinojdi selettivi *non-retinoid X receptor* (RXR)-orali oħrajn. Minhabba l-attività primarja tiegħu tat-twaħħil ma' RXR, bexarotene hu inqas probabbli li jikkawża tossicitajiet fil-ġilda u fil-membrani mukużi, fid-dwiefer u fix-xagħar; artralġja; u mijalġja; li huma b'mod frekwenti rrapportati ma' sustanzi li jehlu tar-*retinoic acid receptor* (RAR).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V.**

4.9 Doża eċċessiva

L-ebda esperjenza klinika b'doża eċċessiva ta' Targretin ma kienet irrappurtata. Kwalunkwe doża eċċessiva għandha tkun ikkurata b'kura ta' appoġġ għas-sinjali u s-sintomi li jintwerew mill-pazjent.

Dożi ta' bexarotene sa 1000 mg/m²/kuljum ingħataw fi studji kliniċi mingħajr l-ebda effetti tossiċi akuti. Dożi wahidhom ta' 1500 mg/kg (9000 mg/m²) u ta' 720 mg/kg (14,400 mg/m²) kienu ttollerati mingħajr tossiċità sinifikanti fil-firien u l-klieb, rispettivament.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIČI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: sustanzi antineoplastiċi oħrajn, Kodiċi ATC: L01XF03

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Bexarotene hu kompost sintetiku li jeżercita l-azzjoni bijoloġika tiegħu permezz ta' twaħħil selettiv u l-attivazzjoni tal-tliet RXRs: α , β , u γ . Ġaladarba attivati, dawn ir-riċetturi jiffunzjonaw bħala l-fatturi tat-traskrizzjoni li jirregolaw proċessi bħad-differenzazzjoni u l-proliferazzjoni ċellulari, l-apoptosi, u s-sensibilizzazzjoni ta' l-insulina. Il-ħila tal-RXRs li jiffurmaw heterodimers ma' l-imsiehba varji tar-riċetturi li huma importanti fil-funzjoni ċellulari u fil-fiżjoloġija tindika li l-attivitajiet bijoloġiċi ta' bexarotene huma aktar diversi milli minn dawg tal-komposti li jattivaw l-RARs.

In vitro, bexarotene jinibixxi t-tkabbir ta' razza ta' ċelluli tat-tumur, ta' oriġini ematopojetika u taċ-ċelluli skwamużi. *In vivo*, bexarotene jikkawża rigressjoni tat-tumur f'xi mudelli ta' l-annimali, u jevita l-induzzjoni tat-tumur f'oħrajn. Madankollu, il-mekkaniżmu eżatt ta' l-azzjoni ta' bexarotene fil-kura ta' *cutaneous T-cell lymphoma* (CTCL) mhuwiex magħruf.

Riżultati kliniċi

Il-kapsuli bexarotene kienu evalwati fi provi kliniċi fuq 193 pazjent li kellhom CTCL, li minnhom 93 kellhom il-marda li kienet fi stadju avanzat u li kienet refrattarja għal terapija sistemika li saret qabel. Fost il-61 pazjent li kienu kkurati b'doża tal-bidu ta' 300 mg/m²/kuljum, ir-rata tar-rispons totali, skond evalwazzjoni globali mit-tabib, kienet ta' 51% (31/61) b'rata ta' rispons shiħ kliniku ta' 3%. Ir-risponsi kienu stabbiliti wkoll minn punteġġ kompost ta' ħames sinjali kliniċi (superfiċje tal-wiċċ, eritema, elevazzjoni tal-plakka, qoxra u ipo/iperpigmentazzjoni) li kkunsidraw ukoll il-manifestazzjonijiet kollha tas-CTCL 'il barra mill-ġilda. Ir-rata totali tar-rispons skond din l-evalwazzjoni komposta kienet ta' 31% (19/61) flimkien ma' rata ta' rispons shiħ kliniku ta' 7% (4/61).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Proporzjonalità ta' l-assorbiment/doża: Il-farmakokinetiċi kienu lineari sa doża ta' 650 mg/m². Il-valuri tal-*half-life* ta' l-eliminazzjoni terminali kienu generalment bejn siegħa u tliet sigħat. Wara l-ghoti ta' doži ripetuti darba kuljum f'livelli tad-doża ta' ≥ 230 mg/m², is- C_{max} u l-AUC f'xi pazjenti kienu anqas mill-valuri rispettivi għal doża waħda. Ma kienet osservata l-ebda evidenza ta' akkumulazzjoni fit-tul. Fil-livell tad-doża rakkomandata tal-bidu ta' kuljum (300 mg/m²), il-parametri farmakokinetiċi ta' doži waħidhom u ta' doži ripetuti ta' kuljum ta' bexarotene kienu simili.

Distribuzzjoni

Twaħħil/distribuzzjoni tal-proteina: Bexarotene jehel hafna (>99%) mal-proteini tal-plażma. It-teħid ta' bexarotene minn organi jew tessuti ma kienx evalwat.

Bijotrasformazzjoni

Metaboliżmu: Il-metaboliti ta' bexarotene fil-plażma jinkludu 6- u 7-hydroxy-bexarotene u 6- u 7-oxo-bexarotene. *In vitro*, l-istudji jissuggerixxu l-glukoronidazzjoni bħala l-passaġġ metaboliku, u li ċitokrom P450 3A4 hu ċ-ċitokrom maġġuri ta' l-isożima P450 responsabbli

għall-formazzjoni tal-metaboliti li jossidaw. Ibbażat fuq it-twaħħil *in vitro* u l-profil ta' l-attivazzjoni tar-riċettur retinojdi tal-metaboliti, u fuq l-ammonti relattivi tal-metaboliti individwali fil-plażma, il-metaboliti għandhom impatt żgħir fuq il-profil farmakologiku ta' l-attivazzjoni tar-riċettur retinojdi minn bexarotene.

Eliminazzjoni

Tneħħija: La bexarotene u lanqas il-metaboliti tiegħu ma jitneħħew fl-awrina f'xi ammonti apprezzabbli. It-tneħħija stmata renali ta' bexarotene hi anqas minn 1 ml/minuta. It-tneħħija renali mhijiex passagg sinifikanti ta' l-eliminazzjoni għal bexarotene.

Farmokinetika f'Popolazzjonijiet Speċjali

Età: Ibbażat fuq l-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' dejta għal 232 pazjent li kellhom ≥ 65 sena u 343 pazjent li kellhom < 65 sena, l-età ma kellha l-ebda effett statistikament sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' bexarotene.

Piż tal-Ġisem u Sess: Ibbażat fuq l-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' dejta għal 614-il pazjent b'medda ta' piż ta' 26 sa 145 kg, it-tneħħija apparenti ta' bexarotene tiżdied ma' żieda fil-piż tal-ġisem. Is-sess tal-persuna ma kellu l-ebda effett statistikament sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' bexarotene.

Razza: Ibbażat fuq l-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' dejta għal 540 pazjent Kawkasu u 44 pazjent Iswed, il-farmakokinetika ta' bexarotene hi simili fis-Suwed u fil-Kawkasi. Hemm dejta insuffiċjenti biex jiġu evalwati differenzi potenzjali fil-farmakokinetika ta' bexarotene għal razzez oħrajn.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Bexarotene mhuwiex genotossiku. Ma sarux studji dwar il-karċinogeneċità. Ma sarux studji dwar il-fertilità; madankollu, fi klieb irġiel li kienu sesswalment immaturi, kienu osservati l-aspermatogenezi reversibbli (fi studju li dam 28 jum) u degenerazzjoni (fi studju li dam 91 jum). Meta bexarotene ingħata għal sitt xhur lil klieb li kienu sesswalment maturi, ma kienu osservati l-ebda effetti testikulari. L-effetti fuq fertilità ma jistgħux ikunu esklużi. Bexarotene, bħal fil-każ tal-maġġoranza tar-retinojdi, kien teratoġeniku u embrijotossiku fi speċi ta' annimali li kienu ttestjati f'espożizzjonijiet sistemiċi li jistgħu jintlaħqu klinikament fil-bnedmin. Katarretti irriversibbli li kienu jinvolvu n-naħa ta' wara zona tal-lenti, seħħew fil-firien u fil-klieb li kienu kkurati b'bexarotene f'espożizzjonijiet sistemiċi li jistgħu jintlaħqu klinikament fil-bnedmin. L-etjoloġija ta' din is-sejba mhijiex magħrufa. Effett avvers tal-kura fit-tul ta' bexarotene fuq il-formazzjoni tal-katarretti fil-bnedmin ma kinitx eskluża.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Kontenut tal-kapsula:

macrogol
polysorbate
povidone
butylated hydroxyanisole

Qoxra tal-kapsula:

gelatin

sorbitol special-glycerin blend (glycerin, sorbitol, sorbitol anhydrides (1,4-sorbitan), mannitol u ilma)
titanium dioxide (E171)
linka ta' l-istampar (SDA 35A alcohol (ethanol u ethyl acetate), propylene glycol (E1520), iron oxide black (E172), polyvinyl acetate phthalate, purified water, isopropyl alcohol, macrogol 400, ammonium hydroxide 28%)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30 °C.
Żomm il-flixkun magħluq sewwa.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Fliexken tal-polyethylene b'densità għolja b'għatjien reżistenti għat-tfal, li fihom 100 kapsula.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

L-ebda htigijiet speċjali għar-rimi.
Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/01/178/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 29 ta' Marzu, 2001.
Data tal-aħħar tiġdid: 24 ta' April, 2006.

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni ddettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: <http://www.ema.europa.eu>

ANNESS II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott

Creapharm Industry
29 rue Leon Faucher
51100 Reims
Franza

B KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għandu jippreżenta rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott f'konformità mar-rekwiżiti mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u ppubblikati fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskju (RMP)**

Mhux applikabbli.

ANNES III
TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

KLIEM FUQ IL-KARTUNA TA' BARRA U FUQ IT-TIKKETTA TAL-FLIXKUN

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Targretin 75 mg kapsuli rotob
Bexarotene

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kapsula waħda fiha 75 mg ta' bexarotene.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih sorbitol. Aqra l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

100 kapsula ratba

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Il-kapsuli jinbelghu shaħ.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30 °C.
Żomm il-flixkun magħluq sewwa.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/01/178/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Targretin 75 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

TARGRETIN 75 mg kapsuli rotob Bexarotene

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Targretin u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Targretin
3. Kif għandek tiehu Targretin
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Targretin
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Targretin u għalxiex jintuża

Is-sustanza attiva f'Targretin, bexarotene, tappartjeni għall-grupp ta' medicini magħrufin bħala retinojdi, li huma relatati ma' vitamina A. Il-kapsuli Targretin jintużaw minn pazjenti li għandhom limfoma taċ-ċelluli T fil-ġilda (*cutaneous T-cell lymphoma* - CTCL)) fi stadju avvanzat, u li l-marda tagħhom ma tkunx irrispondiet għal terapiji oħrajn. Is-CTCL hi kundizzjoni li fiha ċerti ċelluli tas-sistema tal-limfi tal-ġisem imsejha T-limfoċiti, isiru kanċerużi u jaffettwaw il-ġilda.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Targretin

Tiehux Targretin

- jekk inti allergiku għal bexarotene jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6).
- jekk inti tqila jew qed tredda', jew jekk tista' toħroġ tqila u m'intix tuża miżuri effettivi ta' kontraċezzjoni.
- jekk għandek storja ta' pankreatite, jekk għandek livelli għoljin ta' lipidi (xahmijiet fid-demmm) mhux ikkontrollati (kolesterol għoli fid-demmm jew triglycerides għoljin fid-demmm), jekk għandek kundizzjoni magħrufa bħala ipervitaminosi A, jekk għandek mard mhux ikkontrollat fit-tirojde, jekk għandek insuffiċjenza fil-funzjoni tal-fwied jew jekk għandek infezzjoni sistemika.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tiehu Targretin

- jekk għandek sensitività eċċessiva magħrufa għar-retinojdi (marbuta ma' vitamina-A), jekk tbat i mill-mard fil-fwied, jekk għandek livelli għoljin ta' lipidi fid-demmm, jew jekk jew tiehu medicini li jistgħu jikkawżaw livelli għoljin ta' lipidi fid-demmm, jekk għandek

dijabete mellitus (dijabete taz-zokkor) mhux ikkontrollata, jekk kellek mard fil-marrara jew fl-apparat biljari, jew jekk tikkonsma ammonti eċċessivi ta' alkoħol.

- Jekk qatt kellek xi problemi tas-saħħa mentali li jinkludu depressjoni, tendenzi aggressivi jew tibdil fil-burdata. Dan hu għaliex li tiegħu Targretin jista' jaffettwa l-burdata tiegħek. Il-livelli tal-lipidi fid-demem tiegħek fl-istat sajjem, jista' jkollhom bżonn jitkejlu qabel ma tibda l-kura, u f'intervalli ta' kull ġimgħa wara li tibda t-terapija, u mbagħad kull xahar waqt li tkun qed tiegħu din il-medicina.

It-testijiet tad-demem biex issir evalwazzjoni tal-funzjoni tal-fwied u tal-glandola tat-tirojde tiegħek, u biex jiġi mmonitorat l-għadd taċ-ċelluli tad-demem ħomor u bojod, ser isiru qabel ma tibda t-terapija, u ser ikunu mmonitorati matul it-terapija.

Eżamijiet perjoċi ta' l-għajnejn jistgħu jkunu meħtieġa jekk ikkollok problemi fil-vista waqt li tkun qed tiegħu din il-medicina.

Naqqas kemm jista' jkun l-espożizzjoni għad-dawl tax-xemx, u evita li tesponi ruħek għal-lampi li jintużaw sabiex wieħed jismar.

Tihux aktar minn 15,000 Unitajiet Internazzjonali ta' supplimenti ta' vitamina A kuljum matul il-kura.

Problemi tas-saħħa mentali

Huwa possibbli li ma tindunax b'xi bidliet fil-burdata u fl-imġiba tiegħek, u għalhekk huwa ferm importanti li tgħid lill-ħbieb tiegħek u lill-membri tal-familja li din il-medicina tista' taffettwa l-burdata u l-imġiba tiegħek. Huma jistgħu jinnutaw dawn il-bidliet u jgħinuk tidentifika kwalunkwe problemi li trid titkellem dwarhom mat-tabib tiegħek.

Tfal u adolexxenti

Il-kapsuli ta' Targretin m'għandhomx jintużaw fit-tfal jew fl-adolesxenti.

Medicini oħra u Targretin

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiegħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiegħu xi medicini oħra, bħal

- ketoconazole u itraconazole (jintużaw kontra l-infezzjonijiet fungali),
- erythromycin, clarithromycin u rifampicin (jintużaw kontra l-infezzjonijiet batterjali),
- phenytoin u phenobarbital (jintużaw kontra l-puplesiji),
- gemfibrozil (jintuża biex inaqqas livelli għolja ta' xahmijiet fid-demem, bħal triglycerides u kolesterol),
- supplimenti tal-vitamina A, inibituri tal-protease (jintużaw kontra infezzjonijiet virali),
- tamoxifen (jintuża kontra xi forom ta' kanċer),
- dexamethasone (jintuża għal kundizzjonijiet infjammatorji),
- insulina, sustanzi li jsaħħu s-sekrezzjoni tal-insulina, jew sensitizzaturi tal-insulina (użati kontra d- diabetes mellitus).

Dan huwa importanti, għax li tuża aktar minn medicina waħda fl-istess ħin jista' jsaħħah jew idgħajjef l-effett tal-medicini.

Targretin ma' ikel u xorb

Targretin għandu jittiehed ma' l-ikel (ara sezzjoni 3). Jekk inti regolarment tiekol il-grejpfrut jew tixrob il-meraq tal-grejpfrut, jekk jogħġbok kellem lit-tabib tiegħek, għax dawn jistgħu jibdlu r-rispons ta' ġismek għat-terapija ta' Targretin.

Tqala u treddigh

Targretin jista' jkun ta' ħsara għal fetu li jkun qed jiżviluppa. TUŽAX Targretin jekk inti tqila jew qed tredda'. Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tiegħu din il-medicina.

Jekk inti tista' toħroġ tqila, għandu jsirlek test tat-tqala fi żmien ġimgħa qabel ma tibda t-terapija, biex tikkonferma li m'intix tqila. Għandek tuża kontraċezzjoni effettiva l-hin kollu, li tibda xahar qabel il-bidu tat-terapija, sa xahar wara li tieqaf tiegħu Targretin. Hu rakkomandat li żewġ forom affidabbli ta' kontraċezzjoni jintużaw flimkien. Jekk qed tiegħu kontraċettiv ormonali (pereżempju pilloli tal-kontraċezzjoni), għandek tiddiskuti dan mat-tabib tiegħek.

Jekk inti raġel u s-sieħba tiegħek hi tqila, jew tista' toħroġ tqila, għandek tuża l-kondoms waqt il-kopulazzjoni sesswali, waqt li tkunu qed tiegħu bexarotene, u għal mill-anqas xahar wara l-aħħar doża.

Sewqan u thaddim ta' magni

Mhux maghruf jekk Targretin għandux effett fuq il-hila tiegħek biex issuq jew thaddem magni. Jekk ikollok sturdament jew problemi tal-vista waqt it-terapija, m'għandekx issuq jew thaddem xi makkinarju.

Targretin fih sorbitol u butylated hydroxyanisole

Targretin fih ammont żgħir ta' sorbitol (tip ta' zokkor). Jekk għandek intolleranza għal xi tipi ta' zokkor, kellek lit-tabib tiegħek qabel tiegħu dan il-prodott mediċinali.

Butylated hydroxyanisole tista' tikkawża irritazzjoni lill-membrani mukużi; għalhekk il-kapsuli jridu jinbelgħu intatti, u m'għandekx tomgħodhom.

3. Kif għandek tiegħu Targretin

Dejjem għandek tiegħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

It-tabib ser jagħtik riċetta għal doża adattata għalik.

Id-doża rakkomandata hija generalment hi minn 4 sa 10 kapsuli li jittieħdu darba kuljum. Hu n-numru ta' kapsuli li għalihom ingħatajt riċetta fl-istess hin kuljum ma' l-ikel. Il-kapsuli jistgħu jittieħdu immedjatement qabel, matul jew immedjatement wara l-ikel, jekk tkun tixtieq. Il-kapsuli għandhom jinbelgħu sħaħ u m'għandekx tomgħodhom.

Għal kemm għandek tiegħu Targretin

Għalkemm xi pazjenti raw titjib fil-kundizzjoni tagħhom fi żmien l-ewwel diversi ġimgħat, il-biċċa l-kbira tal-pazjenti jeħtieġu diversi xhur jew aktar ta' kura biex jinnutaw titjib.

Jekk tiegħu Targretin aktar milli suppost

Jekk tiegħu aktar mid-doża ta' Targretin li għaliha ngħatajt riċetta, għandek tikkuntattja lit-tabib tiegħek.

Jekk tinsa tiegħu Targretin

Jekk tinsa tiegħu doża waħda, hu d-doża tiegħek ta' kuljum ma' l-ikla li jmiss fl-istess jum, imbagħad hu d-doża normali bhas-soltu l-ghada. M'għandekx tiegħu doża doppja f'jum wieħed biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiegħu fil-jum ta' qabel.

Jekk tieqaf tiegħu Targretin

It-tabib tiegħek għandu jiddetermina għal kemm għandek tiegħu Targretin, u meta l-kura tista' titwaqqaf. Tiqafx tiegħu l-mediċina tiegħek sakemm it-tabib tiegħek jagħtik parir biex tagħmel hekk.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.

4. Effetti sekundarji possibbli

Bhal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekundarji, għalkemm ma jidhru f'kulhadd.

Għid it-tabib tiegħek kemm jista' jkun malajr jekk thoss kwalunkwe deterjorament fil-kundizzjoni tiegħek waqt li tkun qed tiehu Targretin. Xi kultant ikun meħtieġ li taġġusta d-doża jew li twaqqaf il-kura. It-tabib tiegħek ser jagħtik parir dwar x'għandek tagħmel.

L-effetti sekundarji li ġejjin kienu rrapportati f'pazjenti li kellhom is-CTCL li kienu kkurati bid-doża rakkomandata tal-bidu tal-kapsuli.

Komuni hafna (li jistgħu jseħħu f'aktar minn 1 minn kull 10 pazjenti kkurati)

Għadd baxx taċ-ċelluli tad-demmm bojod.

Tnaqqis fil-livell ta' l-ormoni tat-tirojde.

Żieda fix-xahmijiet fid-demmm (triglycerides u kolesterol).

Reazzjonijiet tal-ġilda (Hakk, ħmura, irritazzjoni, ġilda li titqaxxar).

Uġiġħ ta' ras, gheja kbira, uġiġħ.

Komuni (jistgħu jseħħu f'sa 1 minn kull 10 pazjenti kkurati):

Għadd baxx ta' ċelluli tad-demmm homor, tkabbir fl-għoqod tal-limfa, limfoma li tmur għall-agħar.

Disturbi tat-tirojde.

Żieda fl-enzimi tal-fwied, indeboliment tal-funzjoni tal-kliewi, livell baxx ta' proteina fid-demmm, żieda fil-piż.

Nuqqas ta' rqaq, sturdament, tnaqqis fis-sensazzjoni tal-ġilda.

Għajnejn xotti, tittarrax, sensazzjonijiet anormali ta' l-għajnejn li jinkludu irritazzjoni u thoss l-għajnejn tqal.

Nefha fir-riglejn u fid-dirghajn.

Nawseja, dijarea, ħalq xott, xufftejn xotti, telf ta' aptit, stitikezza, gass eċċessiv, testijiet tal-funzjoni tal-fwied b'riżultat anormali, rimettar.

Ġilda xotta, disturbi fil-ġilda, telf ta' xagħar, ulċera fil-ġilda, akne, ġilda li teħxien, għoqod fil-ġilda, żieda fl-għaraq.

Uġiġħ fil-gogi, uġiġħ fl-għadam, uġiġħ fil-muskoli.

Tertir ta' bard, uġiġħ ta' żaqq, reazzjoni allergika, infezzjoni.

Mhux komuni (jistgħu jseħħu f'sa 1 minn kull 100 pazjent ikkurat):

Disturbi fid-demmm, eosinofilja, lewkoċitosi, limfoċitosi, purpura, numru għoli jew baxx ta' plejtlits fid-demmm.

Tirojde attiva żzejjed.

Bilirubina għolja fid-demmm, indeboliment tal-funzjoni tal-kliewi, gotta, tnaqqis fil-kolesterol HDL.

Aġitazzjoni, diffikultajiet fil-bilanċ, dipressjoni, żieda fis-sensazzjoni fil-ġilda meta tmiss xi haġa, sensazzjonijiet anormali tan-nervaturi, sturdament.

Vista anormali, vista mċajpra, infjammazzjoni ta' tebqet il-għajnejn, katarretti, infjammazzjoni tal-parti l-bajda ta' l-għajnejn, leżjoni tal-kornea ta' l-għajnejn, disturbi fil-widnejn, difett fil-kamp tal-vista.

Nefha, hrug ta' demm, pressjoni tad-demmm għolja, rata mgħagġla ta' tahbit tal-qalb, tkabbir viżibbli

tal-vini, twessigħ tal-vini/arterji.

Disturbi gastrointestinali, insuffiċjenza tal-fwied, infjammazzjoni tal-pankreas.

Tibdil fix-xagħar, *herpes simplex*, disturbi fid-dwiefer, raxx bil-ponot, hrug ta' likwidu qisu serum, tibdil fil-kulur tal-ġilda.

Dgħjufija fil-muskoli.

Proteini fl-awrina, funzjoni anormali tal-kliewi.

Ugħigh fid-dahar, infezzjoni tal-ġilda, deni, infezzjoni parassitika, test tal-laboratorju b'riżultat anormali, disturb tal-membrana mukuża, tumor.

Effetti sekondarji rari fatali huma infjammazzjoni akuta tal-pankreas, ħruġ ta' demm fir-ras, u insuffiċjenza tal-fwied.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Targretin

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30 °C. Żomm il-flixkun magħluq sewwa.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Targretin

Kull kapsula Targretin fiha 75 mg tas-sustanza attiva bexarotene.

Il-kapsuli fihom ukoll is-sustanzi mhux attivi l-oħra macrogol, polysorbate, povidone u butylated hydroxyanisole.

Il-qoxra tal-kapsula tikkonsisti minn gelatin, sorbitol special-glycerine blend (glycerin, sorbitol, sorbitol anhydrides (1,4-sorbitan), mannitol u ilma), titanium dioxide (E171) u linka ta' l-istampar (SDA 35A alcohol (ethanol u ethyl acetate), propylene glycol (E1520), iron oxide black (E172), polyvinyl acetate phthalate, purified water, isopropyl alcohol, macrogol 400, ammonium hydroxide 28%)

Kif jidher Targretin u l-kontenut tal-pakkett

Targretin hu disponibbli bħala kapsuli rotob biex jittiehdu mill-ħalq, fi flixkun tal-plastik abjad li fih 100 kapsula.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

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

Manifattur

Creapharm Industry
29 rue Leon Faucher
51100 Reims
Franza

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

ΑΡΡΙΑΝΙ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: + 30 210 668 3000

España

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

France

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

Hrvatska

H.A.C. Pharma

contact-targretin@hacpharma.com**Ireland**

H.A.C. Pharma

contact-targretin@hacpharma.com**Ísland**

H.A.C. Pharma

contact-targretin@hacpharma.com**Italia**

H.A.C. Pharma

contact-targretin@hacpharma.com**Κύπρος**

APPIANI ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε

Τηλ: + 30 210 668 3000

(Ελλάδα)

Latvija

H.A.C. Pharma

contact-targretin@hacpharma.com**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'****Sorsi ohra ta' informazzjoni**

Informazzjoni ddettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Agenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>

România

H.A.C. Pharma

contact-targretin@hacpharma.com**Slovenija**

H.A.C. Pharma

contact-targretin@hacpharma.com**Slovenská republika**

H.A.C. Pharma

contact-targretin@hacpharma.com**Suomi/Finland**

H.A.C. Pharma

contact-targretin@hacpharma.com**Sverige**

H.A.C. Pharma

contact-targretin@hacpharma.com