

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Targretin 75 mg mäkké kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá kapsula obsahuje 75 mg bexaroténu.

Pomocná látka so známym účinkom: sorbitol

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Mäkká kapsula

Sivobiele kapsuly s potlačou „Targretin“, obsahujúce kvapalnú suspenziu

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Targretin je indikovaný na liečbu kožných prejavov u dospelých pacientov s pokročilým štádiom kožného lymfómu T-buniek (cutaneous T-cell lymphoma, CTCL), rezistentného proti najmenej jednej systémovej liečbe.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu bexaroténom môže predpísať a udržiavať iba lekár špecializovaný na liečbu CTCL.

Dávkovanie

Odporúčaná začiatočná dávka je 300 mg/m²/deň. Začiatočná dávka sa vypočíta podľa plochy telesného povrchu takto:

Tabuľka 1 Odporúčaná začiatočná dávka		Počet 75 mg kapsúl Targretinu
Plocha telesného povrchu (m ²)	Celková denná dávka (mg/deň)	
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

Pokyny na úpravu dávky

Dávku 300 mg/m²/deň možno upraviť na 200 mg/m²/deň a potom na 100 mg/m²/deň alebo liečbu možno dočasne prerušiť, ak to vyžaduje toxická reakcia na liek. Pri regulácii toxických účinkov možno dávky opatrne zvýšiť. Pri vhodnom sledovaní klinických príznakov môže jednotlivým pacientom prospieť dávka prevyšujúca 300 mg/m²/deň. Dávky vyššie ako

650 mg/m²/deň neboli u pacientov s CTCL vyhodnocované. V priebehu klinických štúdií bol pacientom s CTCL podávaný bexarotén do 118 týždňov. Liečba má pokračovať, dokiaľ pacientovi prináša prospech.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť u detí (mladších ako 18 rokov) nebola stanovená. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Starší pacienti

Z celkového počtu pacientov s CTCL, zúčastnených v klinických štúdiách, bolo 61 % vo veku 60 rokov alebo starších a 30 % vo veku 70 rokov alebo starších. Nepozorovali sa žiadne podstatné rozdiely v bezpečnosti medzi pacientmi vo veku 70 rokov alebo staršími a mladšími, nemožno však vylúčiť vyššiu citlivosť niektorých starších jedincov na bexarotén. U starších pacientov sa má používať štandardná dávka.

Pacienti s poškodenou funkciou obličiek

Neuskutočnili sa žiadne formálne štúdie u pacientov s obličkových zlyhaním. Podľa klinických farmakokinetických údajov sa vylučuje močom menší podiel bexaroténu a jeho metabolitov. U všetkých vyhodnocovaných pacientov bola odhadnutá hodnota renálneho klírensu bexaroténu nižšia ako 1 ml/min. Vzhľadom na tieto obmedzené údaje treba pacientov s obličkovou nedostatočnosťou, liečených bexaroténom, starostlivo sledovať.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie

Targretin kapsuly majú byť použité v jednej dennej dávke spolu s jedlom. Kapsuly nemajú byť žuté.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Gravidita a laktácia.

Ženy vo fertilnom veku nepoužívajúce účinnú antikoncepciu.

Pankreatitída v anamnéze.

Nekontrolovaná hypercholesterolémia.

Nekontrolovaná hypertriglyceridémia.

Hypervitaminóza A.

Nekontrolované ochorenie štítnej žľazy.

Insuficiencia pečene.

Akútna systémová infekcia.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecne

Kapsuly Targretin treba používať opatrne u pacientov so známou precitlivosťou na retinoidy. Žiadne klinické prípady skríženej reaktivity neboli zaznamenané. Pacienti užívajúci bexarotén nesmú darovať krv na transfúziu. Butylhydroxyanizol, zložka Targretinu, je látka, ktorá môže dráždiť slizničné tkanivá; preto sa kapsuly musia prehltnúť neporušené a nesmú sa žuť.

Lipidy

Hyperlipémia bola v klinických štúdiách indikovaná ako účinok súvisiaci s užitím bexaroténu. Pred začiatkom liečby bexaroténom treba stanoviť hladinu krvných lipidov (triglyceridov a cholesterolu) nalačno a toto stanovenie treba opakovať raz týždenne, dokiaľ nebude stanovená reakcia krvných lipidov na bexarotén, čo zvyčajne býva do dvoch až štyroch týždňov a potom

najmenej raz za mesiac. Hladina triglyceridov nalačno musí byť pred začiatkom liečby bexaroténom normálna alebo vhodným zásahom normalizovaná. Treba vyvinúť maximálne úsilie na udržanie hladiny triglyceridov pod 4,52 mmol/l, aby sa znížilo riziko druhotných následkov. Ak je hladina triglyceridov nalačno zvýšená alebo sa počas liečby zvýši, odporúča sa intervenovať hypolipemikami a ak je to nutné, znížiť dávky (z 300 mg/m²/deň bexaroténu na 200 mg/m²/deň a ak je to potrebné aj na 100 mg/m²/deň) alebo liečbu prerušiť. Podľa údajov z klinických štúdií nebola koncentrácia bexaroténu ovplyvnená súbežným podávaním atorvastatínu. Avšak súbežné podávanie gemfibrozilu spôsobilo podstatné zvýšenie koncentrácie bexaroténu v plazme, a preto sa súbežné podávanie gemfibrozilu s bexaroténom neodporúča (pozri časť 4.5). Zvýšenú hladinu sérového cholesterolu je nutné liečiť podľa súčasnej lekárskej praxe.

Pankreatitída

V klinických štúdiách sa zaznamenala akútna pankreatitída spojená so zvýšenými hodnotami sérových triglyceridov nalačno. Pacienti s CTCL, u ktorých sa objavujú rizikové faktory pankreatitídy (napr. epizódy pankreatitídy v anamnéze, neregulovaná hyperlipémia, nadmerná konzumácia alkoholu, nekontrolovaná cukrovka, choroby žlčových ciest a liečba, o ktorej je známe, že zvyšuje hladinu triglyceridov alebo je spojená s pankreatickou toxicitou), nesmú byť liečení bexaroténom s výnimkou prípadov, kedy potenciálny prínos prevažuje nad rizikami.

Abnormality pečňových testov (PT)

Boli hlásené zvýšené hodnoty výsledkov PT súvisiace s užívaním bexaroténu. Na základe údajov z prebiehajúcich klinických štúdií sa zvýšené výsledky PT upravili do jedného mesiaca u 80 % pacientov po znížení dávky alebo po prerušení liečby. Je nutné dosiahnuť výsledky PT ako pred začiatkom liečby a hepatálne funkcie treba starostlivo sledovať každý týždeň počas prvého mesiaca a neskôr raz mesačne. Treba posúdiť možnosť pozastavenia alebo prerušenia liečby bexaroténom, pokiaľ výsledky testov dosiahnu hodnoty vyššie ako trojnásobok horného limitu normálnych hodnôt u SGOT/AST, SGPT/ALT alebo u bilirubínu.

Zmeny výsledkov testu funkcie štítnej žľazy

U pacientov užívajúcich bexarotén sa pozorovali zmeny výsledkov testu funkcie štítnej žľazy, najčastejšie vo forme reverzibilného zníženia hladiny hormónov štítnej žľazy (celkového tyroxínu (celkového T₄) a tyreotropínu (thyroid-stimulating hormone, TSH)). Je nutné dosiahnuť hodnoty testu funkcie štítnej žľazy, ktoré boli pred začiatkom liečby a túto funkciu sledovať minimálne raz za mesiac počas liečby a podľa výskytu príznakov hypotyreózy. Pacienti so symptomatickou hypotyreózou pri liečbe bexaroténom sa liečili suplementami hormónov štítnej žľazy, čo viedlo k vymiznutiu príznakov.

Leukopénia

V klinických štúdiách sa zaznamenala leukopénia súvisiaca s liečbou bexaroténom. Väčšina prípadov sa vyriešila po znížení dávok alebo po prerušení liečby. Pred začiatkom liečby je nutné stanoviť počet bielych krviniek s diferenciálnym počtom a toto stanovenie opakovať raz za týždeň počas prvého mesiaca a neskôr raz mesačne.

Anémia

V klinických štúdiách bola hlásená anémia súvisiaca s liečbou bexaroténom. Pred začiatkom liečby je nutné stanoviť hladinu hemoglobínu a toto stanovenie opakovať raz týždenne počas prvého mesiaca a neskôr raz mesačne. Zníženia hladiny hemoglobínu je nutné liečiť podľa súčasnej lekárskej praxe.

Psychiatrické poruchy a ochorenia

Depresia, zhoršenie depresie, úzkosť a zmeny nálady boli hlásené u pacientov liečených systémovými retinoidmi vrátane bexaroténu. Špecifickú starostlivosť je potrebné venovať pacientom s anamnézou depresie. Pacienti majú byť monitorovaní s ohľadom na prejavy

depresie a v prípade potreby je potrebné odporučiť im príslušnú liečbu. Na zistenie zhoršenia duševného zdravia je užitočné upovedomiť rodinu alebo priateľov.

Zákal šošovky

Po liečbe bexaroténom sa u niektorých pacientov pozoroval skôr nezistený zákal šošovky alebo zmena už existujúceho zákalu šošovky, ktoré nevykazovali súvislosť s trvaním liečby ani s veľkosťou dávky. Vzhľadom na vysokú prevalenciu a prirodzený výskyt šedého zákalu u starších pacientov, ktorí sa zúčastnili klinických štúdií, nebola zjavná súvislosť medzi výskytom zákalu šošovky a podávaním bexaroténu. Avšak nežiaduci účinok dlhodobej liečby bexaroténom na tvorbu zákalu šošovky u ľudí nebol vylúčený. Ktorýkoľvek pacient liečený bexaroténom, u ktorého sa vyskytnú problémy s videním, musí absolvovať príslušné oftalmologické vyšetrenie.

Doplnenie vitamínu A

Vzhľadom na vzťah bexaroténu k vitamínu A je nutné pacientov upozorniť na to, aby v záujme predchádzania ďalších toxických účinkov obmedzili dávku vitamínu A na $\leq 15\,000$ IU/deň.

Pacienti s cukrovkou

Pri podávaní bexaroténu je treba venovať pozornosť pacientom užívajúcim inzulín, látky zvyšujúce sekréciu inzulínu (napr. deriváty sulfonylmočoviny) alebo látky zvyšujúce vnímavosť na inzulín (napr. tiazolidindióny). Bexarotén môže známym mechanizmom účinku potenciálne zvyšovať pôsobenie týchto látok, a tak spôsobovať hypoglykémiu. Neboli hlásené žiadne prípady hypoglykémie spojené s užívaním bexaroténu ako monoterapie.

Fotosenzitivita

Zistila sa súvislosť medzi užívaním niektorých retinoidov a fotosenzitivitou. Pretože údaje z testov *in vitro* ukazujú, že bexarotén môže potenciálne zvyšovať citlivosť na svetlo, je nutné upozorniť pacientov, aby počas liečby bexaroténom minimalizovali expozíciu voči slnečnému žiareniu a nepoužívali soláriá.

Perorálne antikoncepčné prostriedky

Bexarotén môže potenciálne indukovať metabolické enzýmy, a tak teoreticky znižovať účinnosť kombinovanej hormonálnej antikoncepcie. U fertílých žien, ktorým je navrhovaná liečba bexaroténom, je preto tiež nutná spoľahlivá nehormonálna forma antikoncepcie, pretože bexarotén patrí do triedy liekov s vysokým rizikom vzniku malformácií u ľudí.

Pediatrická populácia

Targretin sa neodporúča u detí (mladších ako 18 rokov).

Targretin obsahuje malé množstvo sorbitolu. Pacienti so zriedkavou genetickou intoleranciou fruktózy by nemali tento liek užívať.

4.5 Liekové a iné interakcie

Vplyvy iných látok na bexarotén

Nerealizovali sa žiadne formálne štúdie hodnotiace interakcie s bexaroténom. Na základe oxidatívneho metabolizmu bexaroténu cytochrómom P450 3A4 (CYP3A4) možno teoreticky usudzovať, že jeho súbežné podávanie s ostatnými substrátmi CYP3A4, ako sú ketokonazol, itraconazol, inhibítory proteáz, klaritromycín a erytromycín, môže viesť ku zvýšeniu koncentrácií bexaroténu v plazme. Okrem toho môže súbežné podávanie s induktormi CYP3A4, ako napr. s rifampicínom, fenytoinom, dexametazónom alebo fenobarbitalom, teoreticky spôsobiť zníženie koncentrácií bexaroténu v plazme.

V prípade kombinácie so substrátmi CYP3A4 s úzkym terapeutickým rozpätím, t.j. imunosupresívami (cyklosporín, tacrolimus, sirolimus) ako aj s cytotoxínmi metabolizovanými

CYP3A4, t.j. cyklofosamid, etoposid, finasterid, ifosfamid, tamoxifen, alkaloidy vinky, sa odporúča postupovať opatrne.

Populačná analýza koncentrácií bexaroténu v plazme pacientov s CTCL ukázala, že súbežné podávanie gemfibrozilu viedlo k podstatnému zvýšeniu koncentrácií bexaroténu v plazme. Mechanizmus tejto interakcie nie je známy. Koncentrácie bexaroténu neboli za podobných podmienok ovplyvnené súbežným podávaním atorvastatínu alebo levotyroxínu. Súbežné podávanie gemfibrozilu s bexaroténom sa neodporúča.

Vplyv bexaroténu na iné látky

Existujú prejavy možnej indukcie CYP3A4 pôsobením bexaroténu. Preto opakované podávanie bexaroténu môže spôsobiť autoindukciu jeho vlastného metabolizmu a najmä u dávok vyšších ako 300 mg/m²/deň môže zvýšiť rýchlosť metabolizmu ďalších látok metabolizovaných cytochrómom P450 3A4, napr. tamoxifenu, a znížiť ich koncentrácie v plazme. Bexarotén tak napríklad môže znižovať účinnosť perorálnych antikoncepčných prostriedkov (pozri časti 4.4 a 4.6).

Bexarotén môže potenciálne zvýšiť účinok inzulínu, látok zvyšujúcich sekréciu inzulínu (napr. derivátov sulfonylmočoviny), alebo inzulín-senzibilizujúcich látok (napr. tiazolidindióny), čo vedie k hypoglykémii (pozri časť 4.4).

Interakcie s laboratórnymi testmi

Liečba bexaroténom môže zapríčiniť zvýšenie hodnôt CA125 u pacientok s rakovinou vaječníka.

Interakcie s potravinami

Pri všetkých klinických štúdiách boli pacienti informovaní, aby Targretin kapsuly užívali s jedlom alebo hneď po jedle. V jednej klinickej štúdii boli hodnoty AUC a C_{max} bexaroténu v plazme podstatne vyššie po podaní jedla obsahujúceho tuky ako po podaní roztoku glukózy. Pretože údaje o bezpečnosti a účinnosti, získané v priebehu klinických štúdií, sú založené na podávaní s jedlom, odporúča sa podávanie Targretin kapsúl s jedlom.

Na základe oxidatívneho metabolizmu bexaroténu cytochrómom P450 3A4 možno usudzovať, že grapefruitová šťava môže teoreticky spôsobovať zvýšenie plazmatických koncentrácií bexaroténu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití bexaroténu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách ukázali reprodukčnú toxicitu. Na základe porovnania expozície zvierat a ľudí voči bexaroténu nebola preukázaná hranica bezpečnosti týkajúca sa teratogenity u ľudí (pozri časť 5.3). Užívanie bexaroténu počas gravidity je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Ak je tento liek neúmyselne užitý počas gravidity alebo ak dôjde počas liečby týmto liekom k otehotneniu, musí byť pacientka informovaná o možnom riziku ohrozenia plodu.

Antikoncepcia u mužov a žien

Fertilné ženy musia počas užívania bexaroténu používať adekvátne antikoncepčné prostriedky. V priebehu jedného týždňa pred začiatkom liečby bexaroténom musí byť vykonaný citlivý tehotenský test (napr. beta podjednotky ľudského choriongonadotropínu v sére, beta-hCG) s negatívnym výsledkom. Účinná antikoncepcia musí byť používaná od zistenia negatívneho výsledku tehotenského testu počas začiatku liečby, počas celej liečby a potom najmenej jeden mesiac po jej ukončení. Vždy keď sa vyžaduje použitie antikoncepcie, odporúča sa používať dve spoľahlivé formy antikoncepcie súbežne. Bexarotén môže potenciálne indukovať metabolické

enzýmy, a tým teoreticky znižovať účinnosť kombinovanej hormonálnej antikoncepcie (pozri časť 4.5). Fertílnym ženám, u ktorých sa plánuje liečba bexaroténom, sa preto odporúča používať aj spoľahlivú nehormonálnu antikoncepciu. Pacienti mužského pohlavia, ktorých sexuálne partnerky sú gravidné, existuje možnosť, že sú gravidné alebo môžu otehotnieť, musia pri pohlavnom styku používať kondóm počas celej liečby bexaroténom a najmenej jeden mesiac po podaní poslednej dávky.

Dojčenie

Nie je známe, či sa bexarotén vylučuje do materského mlieka. Bexarotén nesmú užívať dojčiace matky.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o vplyve bexaroténu na plodnosť človeka. U psích samcov boli popísané niektoré účinky (pozri časť 5.3). Ovplynvenie fertility nie je možné vylúčiť.

4.7 Ovplynvenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. U pacientov, ktorí užívali Targretin, však boli zaznamenané závraty a zrakové ťažkosti. Pacienti, ktorí počas liečby pociťujú závraty a ťažkosti s videním, nesmú viesť vozidlá ani obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnosť bexaroténu sa skúmala v klinických štúdiách u 193 pacientov s CTCL, ktorí užívali bexarotén počas 118 týždňov a v iných štúdiách u 420 onkologických pacientov s iným ochorením ako CTCL.

U 109 pacientov s CTCL, liečených odporúčanou začiatočnou dávkou 300 mg/m²/deň, boli najčastejšími nežiaducimi účinkami lieku Targretin hyperlipémia ((primárne zvýšená hladina triglyceridov) 74 %), hypotyreóza (29 %), hypercholesterolémia (28 %), bolesti hlavy (27 %), leukopénia (20 %), svrbenie (20 %), slabosť (19 %), vyrážka (16 %), exfoliatívna dermatitída (15 %) a bolesť (12 %).

Zoznam nežiaducich účinkov v tabuľke

Nasledujúce nežiaduce účinky súvisiace s liekom Targretin boli hlásené počas klinických štúdií u pacientov s CTCL (N = 109), liečených odporúčanou začiatočnou dávkou 300 mg/m²/deň. Frekvencia výskytu nežiaducich reakcií je klasifikovaná ako veľmi častá (>1/10), častá (>1/100, <1/10), menej častá (>1/1 000, <1/100), zriedkavá (>1/10 000, <1/1 000) a veľmi zriedkavá (<1/10 000).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 2 Nežiaduce reakcie hlásené u pacientov v klinických skúšaníach

Trieda orgánových systémov (terminológia MedDRA)	Veľmi časté	Časté	Menej časté
Poruchy krvi a lymfatického systému	Leukopénia	Reakcia podobné lymfómu Lymfadenopatia Hypochrómna anémia ^{1,2,3}	Krvná dyskrázia Purpura Poruchy koagulácie Predĺžená doba koagulácie ^{2,3} Anémia ¹ Trombocytopénia ³ Trombocytémia Eozinofília ¹ Leukocytóza ² Lymfocytóza
Poruchy endokrinného systému	Hypotyreóza	Poruchy štítnej žľazy	Hypertyreóza
Poruchy metabolizmu a výživy	Hyperlipémia Hypercholesterolémia	Prírastok hmotnosti Zvýšená hodnota SGOT Zvýšená hodnota SGPT Zvýšená laktát dehydrogenáza Zvýšený kreatinín Hypoproteinémia	Dna Bilirubinémia ^{1,3} Zvýšený močovínový dusík v krvi ¹ Znížený HDL
Poruchy nervového systému		Závraty Znížená citlivosť Nespavosť	Ataxia Neuropatia Závraty Zvýšená citlivosť Depresie ^{1,2,3} Agitácia
Poruchy oka		Suché oči Ochorenia oka	Špecifikovaná katarakta ^{1,2,3} Amblyopia ³ Defekty zorného poľa Lézia rohovky Abnormálne videnie ^{1,2,3} Blefaritída Konjunktivitída ³
Poruchy ucha a labyrintu		Hluchota	Poruchy sluch
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			Tachykardia
Poruchy ciev		Periférny opuch	Krvácanie Hypertenzia Opuch ³ Vazodilatácia ^{1,2,3} Kŕčové žily
Poruchy gastrointestinálneho traktu		Vracanie Hnačka ^{1,3} Nevoľnosť ³ Nechutenstvo ¹ Abnormálne výsledky pečeňových testov Zápal pery ² Suchosť v ústach ^{2,3} Zápcha Nadúvanie	Pankreatitída ^{1,3} Zlyhanie pečene Poruchy gastrointestinálneho systému ¹

Trieda orgánových systémov (terminológia MedDRA)	Veľmi časté	Časté	Menej časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Exfoliatívna dermatitída Svrbenie Vyrážka	Kožné vredy Vypadávanie vlasov ¹ Hypertrofia kože Kožné uzly Akné Potenie Suchosť kože ^{2,3} Kožné poruchy	Mokvanie ¹ Herpes simplex Pustulózný exantém Zmena zafarbenia kože ³ Poruchy vlasov ¹ Poruchy nechťov ^{1,3}
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Bolesti kostí Bolesti kĺbov Bolesti svalov	Myasténia ¹
Poruchy obličiek a močových ciest			Prítomnosť albumínu v moči ^{1,3} Abnormálna funkcia obličiek
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Bolesť Bolesť hlavy Asténia	Alergické reakcie Infekcie Zimnica ¹ Bolesti brucha Zmeny hormonálnej rovnováhy ¹	Nádor Horúčka ^{1,2,3} Celulitída Parazitárne infekcie Poruchy sliznice ³ Bolesti v chrbte ^{1,2,3} Abnormálne výsledky laboratórnych testov

- 1: nežiaduce reakcie zaznamenané pri zvýšenej frekvencii, keď sa bexarotén podával v dávke >300 mg/m²/deň
- 2: nežiaduce reakcie zaznamenané pri zvýšenej frekvencii, keď sa bexarotén podával v dávke 300 mg/m²/deň u pacientov s nádorovými chorobami inými ako CTCL
- 3: nežiaduce reakcie zaznamenané pri zvýšenej frekvencii, keď sa bexarotén podával v dávke >300 mg/m²/deň (v porovnaní s dávkami pacientom s CTCL 300 mg/m²/deň) pacientom s nádorovými chorobami inými ako CTCL

Ďalšie nežiaduce reakcie pozorované pri užívaní mimo odporúčanej dávky a indikácie (napr. užívanie pri liečbe CTCL v úvodnej dávke > 300 mg/m²/deň alebo pri indikáciách nádorových ochorení iných ako CTCL):

Novšie zaznamenané nežiaduce reakcie

Ekchymózy, petéchie, abnormálny počet bielych krviniek, znížený tromboplastín, abnormálne erytrocyty, dehydrácia, zvýšený luteinizačný gonadotropný hormón, strata hmotnosti, zvýšená alkalická fosfatáza, zvýšená kreatínová fosfokináza, zvýšená lipáza, hyperkalcémia, migrény, periférne neuritidy, parestézie, hypertónia, zmätenosť, úzkosť, emočná labilita, ospalosť, znížené libido, nervozita, šeroslepota, nystagmus, poruchy slzenia, hučanie v ušiach, poruchy chuti, bolesti na hrudníku, arytmia, choroby periférnych ciev, generalizované opuchy, haemoptýza, dyspnoe, zvýšený kašeľ, sinusitída, faryngitída, dysfágia, vredy ústnej dutiny, monilióza ústnej dutiny, stomatitída, dyspepsia, smäd, abnormálna stolica, grganie, veziko-bulózna vyrážka, makulo-papulárna vyrážka, kŕče nôh, hematúria, príznaky podobné chrípke, bolesti panvy a zápach tela.

Ojedinele sa zaznamenali aj nasledovné nežiaduce reakcie: útlm kostnej drene, znížený protrombín, znížený gonadotropný luteinizačný hormón, zvýšené amylázy, hyponatriémia, hypokaliémia, hyperurikémia, hypocholesterolémia, hypolipémia, hypomagneziémia, abnormálna chôdza, stupor, cirkumorálna parestézia, poruchy myslenia, bolesti očí,

hypovolémia, subdurálny hematóm, kongestívne srdcové zlyhanie, palpitácie, epistaxa, cievne anomálie, cievne poruchy, bledosť, pneumónia, respiračné poruchy, pľúcne poruchy, pleurálne poruchy, cholecystitída, poškodenie pečene, žltáčka, cholestatická žltáčka, meléna, vracanie, laryngizmus, tenezmus, rinitída, zvýšená chuť na jedlo, gingivitída, herpes zoster, psoriáza, furunkulóza, kontaktná dermatitída, seborea, lichenoidná dermatitída, artritída, poruchy kĺbov, retencia moča, sťažené močenie, polyúria, nočné močenie, impotencia, poruchy moču, zväčšenie prsníkov, karcinóm, fotosenzitívna reakcia, opuch tváre, nepokoj, vírusové infekcie, zväčšenie brucha.

Väčšina nežiaducich reakcií sa zaznamenala vo vyššej incidencii pri dávkach vyšších ako 300 mg/m²/deň. Všeobecne vymizli bez následkov po znížení dávky alebo po prerušení liečby. Avšak medzi 810 pacientmi liečenými bexaroténom, vrátane tých, ktorých choroby neboli malígne, boli tri vážne nežiaduce reakcie s fatálnymi následkami (akútna pankreatitída, subdurálny hematóm a zlyhanie pečene). Z nich bolo neskôr zlyhanie pečene vyhodnotené ako nesúvisiace s bexaroténom; bola to jediná reakcia u pacienta s CTCL.

Hypotyreóza sa zvyčajne objavuje 4-8 týždňov po začiatku liečby. Môže byť asymptomatická a reaguje na liečbu tyroxínom. Po ukončení liečby vymizne.

Bexarotén má odlišný profil nežiaducich účinkov ako iné perorálne retinoidy, ktoré nie sú selektívne pre receptori retinoidu X (retinoid X receptor, RXR). Vďaka svojej aktivite primárnej väzby na RXR má bexarotén menšiu tendenciu vyvolávať toxické účinky na tkanivá slizníc, pokožky, nechtov a vlasov a spôsobovať bolesti kĺbov a svalov, čo sú účinky často hlásené u liekov s väzbou na receptory kyseliny retinovej (retinoid acid receptor, RAR).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Nebola hlásená žiadna klinická skúsenosť s predávkovaním Targretinom. Predávkovanie treba vždy liečiť podpornou symptomatickou liečbou podľa prejavov a príznakov u konkrétného pacienta.

Počas klinických štúdií boli podávané dávky do 1 000 mg/m²/deň bez známk akútnej toxicity. Jednotlivé dávky 1 500 mg/kg (9 000 mg/m²) a 720 mg/kg (14 400 mg/m²) boli tolerované bez významnej toxicity u krýs a psov, v tomto poradí.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: ostatné protinádorové lieky, ATC kód: L01XF03

Mechanizmus účinku

Bexarotén je syntetická zlúčenina, ktorej biologické účinky sú sprostredkované selektívnou väzbou na α , β a γ receptory RXR a ich aktiváciou. Potom čo sú tieto receptory aktivované, fungujú ako transkripčné faktory regulujúce procesy, ako sú napríklad bunková diferenciácia a proliferácia, apoptóza a zvýšenie citlivosti na inzulín. Schopnosť receptorov RXR tvoriť heterodiméry s rôznymi partnerskými receptormi, ktoré hrajú dôležitú úlohu v činnosti a vo

fyziológii buniek, naznačuje, že biologické účinky bexaroténu sú omnoho rôznorodejšie ako účinky látok, ktoré aktivujú receptory RAR.

Bexarotén *in vitro* inhibuje rast línií nádorových buniek pochádzajúcich z hematopoetických a dlaždicových buniek. Bexarotén *in vivo* spôsobuje u niektorých živočíšnych modelov regresiu nádorov a u iných zabraňuje ich indukcií. Presný mechanizmus účinku bexaroténu pri liečbe lymfómov kožných T-buniek (cutaneous T-cell lymphoma, CTCL) nie je známy.

Klinické výsledky

Kapsuly bexaroténu boli hodnotené v klinických štúdiách na 193 pacientoch s CTCL, z ktorých 93 malo pokročilé štádium choroby odolávajúce predchádzajúcej celkovej liečbe. Z celkového počtu 61 pacientov, ktorí boli liečení začiatočnými dávkami 300 mg/m²/deň, dosahovalo celkovú mieru odpovede podľa globálneho posudku lekára 51 % (31/61), pričom miera úplnej klinickej odpovede bola 3 %. Odpovede boli stanovené tiež pomocou zloženého skóre piatich klinických prejavov (plocha povrchu, erytém, vyvýšenie chrasty, odlupovanie a hypo/hyperpigmentácia), ktoré zahŕňalo tiež všetky mimokožné prejavy CTCL. Celková miera odpovedí podľa tohto zloženého hodnotenia bola 31 % (19/61), pričom miera úplnej klinickej odpovede bola 7 % (4/61).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Pomer vstrebávanie/dávka: farmakokinetika bola lineárna do dávky 650 mg/m². Hodnoty polčasu celkovej eliminácie sa pohybovali všeobecne medzi jednou a tromi hodinami. Po opakovanom podaní jednej dávky denne boli u niektorých pacientov pri úrovni dávok $\geq$ 230 mg/m² hodnoty C_{max} a AUC nižšie ako odpovedajúce hodnoty u jednorazovej dávky. Nepozorovali sa žiadne dôkazy dlhodobej akumulácie. Pri odporúčanej úrovni začiatočnej dennej dávky (300 mg/m²) boli farmakokinetické parametre bexaroténu u jednorazovej dávky a u opakovanej dennej dávky podobné.

Distribúcia

Väzba na bielkoviny/distribúcia: bexarotén je vo vysokej miere (>99 %) viazaný na plazmatické bielkoviny. Prijem bexaroténu orgánmi alebo tkanivami nebola hodnotený.

Biotransformácia

Metabolizmus: medzi metabolity bexaroténu v plazme patrí okrem iného 6- a 7-hydroxy-bexarotén a 6- a 7-oxo-bexarotén. Štúdie *in vitro* naznačujú ako metabolickú dráhu glukuronidáciu, a že cytochróm P450 3A4 je hlavným izoenzýmom cytochrómu P450, ktorý zodpovedá za tvorbu oxidatívnych metabolitov. Z väzobných štúdií metabolitov *in vitro*, z ich profilu aktivácie retinoidného receptora a z pomerného zastúpenia jednotlivých metabolitov v plazme vyplýva, že tieto metabolity majú malý vplyv na farmakologický profil aktivácie retinoidného receptora bexaroténom.

Eliminácia

Vylučovanie: ani bexarotén ani jeho metabolity nie sú vylučované močom v značnom množstve. Odhadovaný renálny klírens bexaroténu je menej ako 1 ml/min. Vylučovanie obličkami nie je významnou cestou eliminácie bexaroténu.

Farmakokinetika u osobitných skupín pacientov

Vek: Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy dát pre 232 pacientov vo veku $\geq$ 65 rokov a 343 pacientov vo veku <65 rokov, vek nemá žiadny štatisticky významný vplyv na farmakokinetiku bexaroténu.

Telesná hmotnosť a pohlavie: Na základe analýzy populačnej farmakokinetiky dát pre 614 pacientov s hmotnostným rozmedzím 26 až 145 kg, sa zdanlivý klírens bexaroténu zvyšuje s rastúcou telesnou hmotnosťou. Pohlavie nemá štatisticky významný vplyv na farmakokinetiku bexaroténu.

Rasa: Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy dát pre 540 pacientov bielej rasy a 44 pacientov čiernej rasy je farmakokinetika bexaroténu podobná u bielej i čiernej rasy. Nie sú k dispozícii dostatočné údaje pre hodnotenie možných rozdielov vo farmakokinetike bexaroténu pre iné rasy.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Bexarotén nie je genotoxický. Nerealizovali sa štúdie karcinogenity. Taktiež sa neuskutočnili štúdie vplyvu na fertilitu; u pohlavne nedospelých psích samcov však bola pozorovaná reverzibilná aspermatogenéza (28 denná štúdia) a testikulárna degenerácia (91 denná štúdia). Keď bol bexarotén podávaný pohlavne dospelým psom počas šiestich mesiacov, nepozorovali sa žiadne testikulárne účinky. Vplyv na plodnosť nemožno vylúčiť. U laboratórnych zvieracích druhov bol bexarotén spolu s väčšinou retinoidov teratogénny a embryotoxický pri celkových expozíciách, akých možno klinicky dosiahnuť aj u ľudí. U krýs a psov ošetrovaných bexaroténom došlo pri systémových expozíciách, aké možno klinicky dosiahnuť aj u ľudí, k prípadom ireverzibilnej katarakty zadnej plochy šošovky. Etiológia tohto nálezu nie je známa. Nežiaduci účinok dlhodobej liečby bexaroténom na tvorbu zákalu šošovky u ľudí nebol vylúčený.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly:

makrogol
polysorbát
povidón
butylhydroxyanizol

Plášť kapsuly:

želatína
špeciálna sorbitol-glycerínová zmes (glycerín, sorbitol, anhydridy sorbitolu (1,4-sorbitan), manitol a voda)
oxid titaničitý (E171)
tlačiarenská čierna (SDA 35A alkohol (etanol & etyl acetát), propylénglykol (E1520), čierny oxid železitý (E172), ftalát polyvinylacetátu, čistená voda, izopropyl alkohol, makrogol 400, hydroxid amónny 28%)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.
Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Fľaše z polyetylénu s vysokou hustotou, s viečkom s detskou poistkou, obsahujúce 100 kapsúl.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.
Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/01/178/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 29. marca 2001
Dátum posledného predĺženia registrácie: 24. apríla 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. OSOBITNÉ PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Creapharm Industry
29 rue Leon Faucher
51100 Reims
Francúzsko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží periodicky aktualizované správy o bezpečnosti tohto lieku v súlade s požiadavkami stanovenými v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) uvedenom v ods. 7 článku 107c smernice 2001/83/ES a uverejnenom na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**
- **Neaplikovateľné.**

PRÍLOHA III
OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE

TEXT NA VONKAJŠEJ ŠKATULI A TEXT NA ŠTÍTKU FEAŠE

1. NÁZOV LIEKU

Targretin 75 mg mäkké kapsuly
bexarotén

2. LIEČIVÁ

Jedna kapsula obsahuje 75 mg bexaroténu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje sorbitol. Viac informácií nájdete v písomnej informácii.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

100 mäkkých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Perorálne použitie.
Prehltnúť vcelku.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.
Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV
ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/01/178/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Targretin 75 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Targretin 75 mg mäkké kapsuly Bexarotén

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Targretin a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Targretin
3. Ako užívať Targretin
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Targretin
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Targretin a na čo sa používa

Liečivo v Targretine, bexarotén, patrí do skupiny liekov zvaných retinoidy, ktoré sú príbuzné vitamínu A.

Targretin kapsuly sú určené pre pacientov s pokročilou formou lymfómu kožných T-buniek (cutaneous T-cell lymphoma, CTCL), u ktorých sa toto ochorenie nedá liečiť inými prostriedkami. CTCL je stav, pri ktorom sa určité bunky lymfatického systému človeka, zvané T-lymfocyty stanú rakovinovými a ovplyvnia pokožku.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Targretin

Neužívajte Targretin:

- ak ste alergický na bexarotén alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak ste tehotná alebo dojčíte alebo pokiaľ môžete otehotnieť a nepoužívate účinné antikoncepcné prostriedky;
- ak ste v minulosti trpeli zápalom pankreasu, ak máte nekontrolované zvýšené hodnoty krvných tukov (vysoký krvný cholesterol alebo vysokú hladinu triglyceridov v krvi), ak máte hypervitaminózu A, ak máte nekontrolovanú chorobu štítnej žľazy, ak máte poruchu funkcie pečene alebo ak v súčasnosti máte systémovú infekciu.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Targretin, obráťte sa na svojho lekára.

- ak je vám známe, že ste alergický / á na retinoidy (príbuzné s vitamínom A), trpíte ochorením pečene, máte vysoký obsah tukov v krvi alebo užívate lieky, ktoré môžu spôsobiť vysoký obsah tukov v krvi, máte nekontrolovanú cukrovku, mali ste ochorenie žľáz alebo žlčových ciest alebo konzumujete nadmerné množstvo alkoholu;
- ak ste niekedy mali akékoľvek problémy s duševným zdravím vrátane depresie, agresívnych tendencií alebo zmien nálady. Je to preto, že Targretin môže ovplyvňovať vašu náladu.

Pred začiatkom liečby bude zrejme potrebné stanoviť hladinu krvných tukov nalačno a toto stanovenie opakovať počas liečby v týždenných intervaloch a neskôr raz za mesiac.

Pred začiatkom liečby bude pomocou krvných testov zhodnotená funkcia vašej pečene a štítnej žľazy a sledovaný počet červených a bielych krviniek; tieto hodnoty sa budú v priebehu liečby monitorovať.

Pokiaľ budete počas liečby týmto liekom pociťovať zrakové ťažkosti, budete pravdepodobne musieť pravidelne navštevovať očnému lekárovi.

Minimalizujte pobyt na slnku čo možno najviac a nepoužívajte solárium.

Počas liečby neužívajte viac ako 15 000 medzinárodných jednotiek vitamínu A v potravinových doplnkoch.

Problémy s duševným zdravím

Môžete zaznamenať určité zmeny nálady a správania, preto je veľmi dôležité, aby ste svojim priateľom a rodine povedali, že tento liek môže ovplyvniť vašu náladu a správanie. Možno si všimnú tieto zmeny a pomôžu vám identifikovať akékoľvek problémy, o ktorých možno bude potrebné povedať vášmu lekárovi.

Deti a dospelávajúci

Targretin kapsuly nesmú užívať deti ani dospelávajúci.

Iné lieky a Targretin

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi; ide najmä o lieky, ktoré obsahujú:

- ketokonazol a itraconazol (používané proti plesňovým infekciám),
- erytromycín, clarithromycin a rifampicín (používané proti bakteriálnym infekciám),
- fenytoin a fenobarbital (používané proti záchvatom),
- gemfibrozil (používaný na zníženie vysokej hladiny krvných tukov, napríklad triglyceridov a cholesterolu),
- doplnky vitamínu A, inhibítory proteáz (používané proti virózam),
- tamoxifen (používaný proti niektorým formám rakoviny),
- dexametazón (používaný pri zápalových stavoch),
- inzulín, látky zvyšujúce sekréciu inzulínu, alebo látky zvyšujúce citlivosť na inzulín (používané v liečbe cukrovky).

Je to veľmi dôležité, pretože súbežné užívanie viacerých liekov môže niekedy posilniť alebo oslabiť pôsobenie týchto liekov.

Targretin a jedlo a nápoje

Targretin sa má užívať pri jedle (pozri časť 3). Ak pravidelne konzumujete grapefruity alebo grapefruitovú šťavu, poraďte sa s lekárom, pretože tieto potraviny môžu ovplyvniť reakciu vášho tela na liečbu Targretinom.

Tehotenstvo a dojčenie

Targretin môže ohroziť vývoj plodu. NEPOUŽÍVAJTE Targretin počas gravidity alebo ak dojčíte. Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Ak ste schopná otehotnieť, musíte v priebehu jedného týždňa pred začiatkom liečby absolvovať tehotenský test, ktorý potvrdí, že nie ste tehotná. Musíte používať účinnú antikoncepciu (prostriedok zabráňujúci počatiu) a to nepretržite jeden mesiac pred začiatkom liečby, počas liečby a najmenej jeden mesiac po poslednom užití Targretinu. Odporúča sa používať dve spoľahlivé formy antikoncepcie súbežne. Ak užívate hormonálnu antikoncepciu (napríklad antikoncepčné tablety), poraďte sa o tom so svojím lekárom.

Ak ste muž a vaša partnerka je tehotná alebo by mohla otehotnieť, musíte pri pohlavnom styku používať kondóm počas celej liečby bexaroténom a najmenej jeden mesiac po užití poslednej dávky.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Vplyv Targretinu na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje nie je známy. Ak pociťujete počas liečby závraty alebo ak máte zrakové ťažkosti, neriadte vozidlá a neobsluhujte stroje.

Targretin obsahuje sorbitol a butylhydroxyanizol

Targretin obsahuje malé množstvo sorbitolu (typ cukru). Ak trpíte neznášanlivosťou niektorých cukrov, poraďte sa s lekárom predtým, ako užijete tento liek.

Butylhydroxyanizol je látka, ktorá môže dráždiť slizničné tkanivá; preto sa kapsuly musia prehltnúť neporušené a nesmú sa rozhrýzť.

3. Ako užívať Targretin

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Lekár vám predpíše vhodnú dávku.

Odporúčaná dávka zvyčajne je 4 až 10 kapsúl denne; kapsuly sa užívajú naraz. Užívajte predpísaný počet kapsúl v rovnakú dennú dobu s jedlom. Kapsuly možno užiť bezprostredne pred jedlom, počas jedla alebo po jedle, podľa toho, čo vám lepšie vyhovuje. Kapsuly treba prehltnúť celé a nerozhryzené.

Ako dlho užívať Targretin

Aj keď niektorí pacienti pocítia zlepšenie už v priebehu niekoľkých prvých týždňov, väčšina pacientov potrebuje ku zlepšeniu svojho stavu niekoľko mesiacov alebo aj dlhšiu dobu.

Ak užijete viac Targretinu, ako máte

Ak ste užili viac Targretinu ako je predpísaná dávka, musíte kontaktovať svojho lekára.

Ak zabudnete užiť Targretin

Ak ste zabudli užiť jednu dávku, vezmite si ďalšiu dávku s nasledujúcim jedlom v ten istý deň a nasledujúci deň si vezmite svoju bežnú dávku ako obvykle. Neužívajte dvojnásobnú dávku v jeden deň, aby ste nahradili vynechanú dávku z predchádzajúceho dňa.

Ak prestanete užívať Targretin

Váš lekár rozhodne ako dlho máte užívať Targretin a kedy má byť liečba ukončená. Liek neprestaňte užívať, ak o tom nerozhodol váš lekár.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Ak počas užívania Targretinu pociťujete akékoľvek zhoršenie svojho stavu, informujte svojho lekára hneď ako je to možné. Niekedy je nevyhnutné upraviť dávky alebo prerušiť liečbu. Váš lekár vám poradí, ako postupovať.

U pacientov s CTCL, liečených doporučenou začiatočnou dávkou kapsúl, boli zaznamenané nasledujúce vedľajšie účinky:

Veľmi časté (ktoré sa môžu vyskytnúť u viac ako jedného z 10 liečených pacientov):

znížený počet bielych krviniek;
znížená hladina hormónov štítnej žľazy;
zvýšená hladina krvných tukov (triglyceridov a cholesterolu);
kožné reakcie (svrbenie, sčervenanie, podráždenie, olupovanie);
bolesť hlavy, únava, bolesti.

Časté (ktoré sa môžu vyskytnúť u menej ako jedného z 10 liečených pacientov):

znížený počet červených krviniek, zväčšenie lymfatických uzlín, zhoršenie lymfómu;
poruchy štítnej žľazy;
zvýšené hodnoty pečeňových enzýmov, zhoršená funkcia obličiek, nízky obsah bielkovín v krvi,
prírastok na váhe;
nespavosť, závraty, znížená citlivosť kože;
suché oči, hluchota, neobvyklé pocity v očiach vrátane podráždenia a ťažkých viečok;
opuchy nôh a paží;
nevoľnosť, hnačka, sucho v ústach, suché pery, strata chuti do jedla, zápcha, plynatosť,
abnormálne výsledky pečeňových testov, vracanie;
suchá pokožka, kožné ochorenia, vypadávanie vlasov, kožný vred, akné, zhrubnutie kože, kožné
uzlíky, zvýšené potenie;
bolesti kĺbov, kostí, svalov;
zimnica, bolesti brucha, alergické reakcie, infekcie.

Menej časté (ktoré sa môžu vyskytnúť u menej ako jedného zo 100 liečených pacientov):

krvné ochorenia, eozinofília, leukocytóza, lymfocytóza, bodkovité krvácanie pod kožou
(purpura), zvýšený alebo znížený počet krvných doštičiek;
zvýšená funkcia štítnej žľazy;
zvýšená hladina bilirubínu v krvi, zhoršená funkcia obličiek, dna, znížená hladina cholesterolu
HDL;
nepokoj, ťažkosti s rovnováhou, depresia, zvýšená citlivosť kože na dotyk, abnormálne nervové
vnímanie, závraty;
abnormálne videnie, neostré videnie, zápal očných viečok, šedý zákal, zápal bielka, poškodenie
očnej rohovky, poruchy sluchu, defekt zorného poľa;
opuchy, krvácanie, vysoký krvný tlak, rýchly pulz, viditeľné zväčšenie žíl, rozšírenie krvných
ciev;
poruchy trávenia, zlyhanie pečene, zápal pankreasu;
poruchy rastu vlasov, herpes simplex, poruchy rastu nechťov, pľuzgierovitá vyrážka, serózne
mokvanie, zmena zafarbenia kože;
svalová ochabnosť;
bielkoviny v moči, abnormálna funkcia obličiek;

bolesti v chrbte, kožné infekcie, horúčka, parazitárne infekcie, abnormálne výsledky laboratórnych testov, zmeny na slizničných tkanivách, novotvary.

Medzi zriedkavé vedľajšie účinky so smrteľnými následkami patrí zápal podžalúdkovej žľazy, krvácanie do mozgu a zlyhanie pečene.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Targretin

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení obalu. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 30 °C. Fľašu udržiajte dôkladne uzatvorenú.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Targretin obsahuje

Každá kapsula Targretinu obsahuje 75 mg liečiva bexaroténu.

Kapsuly obsahujú tiež pomocné látky makrogol, polysorbát, povidón a butylhydroxyanizol.

Plášť kapsuly je zložený zo želatíny, špeciálnej sorbit-glycerínovej zmesi (glycerín, sorbit, anhydridy sorbitu [1,4-sorbitan], manitol a voda), oxidu titaničitého (E171) a tlačiarenskej farby (SDA 35A alkohol (etanol & etyl acetát), propylénglykol (E1520), čierny oxid železitý (E172), ftalát polyvinylacetátu, čistená voda, izopropyl alkohol, makrogol 400, hydroxid amónny 28%).

Ako vyzerá Targretin a obsah balenia

Targretin sa dodáva vo forme mäkkých kapsúl pre perorálne použitie v bielej fľaši z umelej hmoty, ktorá obsahuje 100 kapsúl.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

Creapharm Industry
29 rue Leon Faucher

51100 Reims
Francúzsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

H.A.C. Pharma

contact-targretin@hacpharma.com

Suomi/Finland

H.A.C. Pharma

contact-targretin@hacpharma.com

Κύπρος

ΑΡΡΙΑΝΙ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε

Τηλ: + 30 210 668 3000

(Ελλάδα)

Sverige

H.A.C. Pharma

contact-targretin@hacpharma.com

Latvija

H.A.C. Pharma

contact-targretin@hacpharma.com

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.