

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Targretin 75 mg mehke kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vsaka kapsula vsebuje 75 mg beksarotena.

Pomožne snovi z znanim učinkom: sorbitol.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Mehka kapsula

Kapsule bele kremne barve z natisnjenim napisom "Targretin", ki vsebujejo tekočo suspenzijo.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Targretin je namenjeno zdravljenju kožnih manifestacij pri odraslih bolnikih s kožnim T-celičnim limfomom (CTCL - *cutaneous T-cell lymphoma*) v razvitem stadiju, ki se ni odzval na najmanj eno sistemsko zdravljenje.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Terapijo z beksarotenom naj predpiše in nadzoruje le zdravnik specialist, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolnikov s CTCL.

Odmerjanje

Priporočen začetni odmerek je 300 mg/m²/dan. Začetni odmerek, ki je odvisen od površine telesa, se določi po sledeči shemi:

Preglednica 1. Priporočeni začetni odmerek

Višina začetnega odmerka (300 mg/m ² /dan)		Število 75 mg Targretin kapsul
Površina telesa (m ²)	Celokupni dnevni odmerek (mg/dan)	
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

Smernice za prilagoditev odmerjanja

Odmerek v višini 300 mg/m²/dan se lahko zmanjša na 200 mg/m²/dan in nato na 100 mg/m²/dan oz. zdravljenje se lahko začasno prekine, če je to potrebno zaradi toksičnosti. Pri kontrolirani toksičnosti se lahko odmerki ponovno previdno zvišajo. Pri ustreznem kliničnem spremljanju lahko odmerki nad 300 mg/m²/dan ugodno vplivajo na posamezne bolnike. Odmerki, ki presegajo 650 mg/m²/dan, še niso bili preučevani pri CTCL bolnikih. V kliničnih preskušanjih so bolniki s CTCL do 118 tednov prejeli beksaroten. Zdravljenje se mora nadaljevati, dokler je koristno za bolnika.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost beksarotena pri otrocih (mlajših od 18 let) še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Starejši bolniki

Od skupnega števila vseh bolnikov s CTCL, ki so sodelovali v kliničnih študijah, je bilo 61 % starih 60 let ali več ter 30 % 70 let ali več. Glede na varnost zdravila niso opazili razlik med 70 let starimi bolniki oz. starejšimi in mlajšimi bolniki, sicer pa se večja občutljivost pri nekaterih starejših posameznih bolnikih ne da izključiti. Pri starejših ljudeh je treba uporabiti običajni odmerek.

Bolniki z ledvičnimi okvarami

Formalnih študij pri bolnikih z ledvično insuficienco niso izvajali. Klinični farmakokinetični podatki kažejo, da izločanje beksarotena in njegovih metabolitov s sečem predstavlja le manjši del izločanja beksarotena. Pri vseh pregledanih bolnikih je bilo ocenjeno izločanje beksarotena preko ledvic manjše kot 1 ml/minuta. Zaradi omejenih podatkov o bolnikih z ledvično insuficienco je treba le-te v času terapije z beksarotenom skrbno nadzorovati.

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

Kapsule zdravila Targretin naj se jemljejo enkrat dnevno peroralno pri jedi. Kapsul ni dovoljeno žvečiti.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Nosečnost in dojenje.

Plodne ženske, ki ne uporabljajo učinkovitih kontracepcijskih sredstev.

Anamneza pankreatitisa.

Nekontrolirana hiperholesterolemija.

Nekontrolirana hipertrigliceridemija.

Hipervitaminoza A.

Nekontrolirane bolezni ščitnice.

Jetrna insuficienca.

Stalna sistemska infekcija.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

Pri bolnikih z znano preobčutljivostjo za retinoide je treba Targretin kapsule uporabljati previdno. O navzkrižnih reakcijah v kliničnih primerih niso poročali. Bolniki, ki dobivajo beksaroten, ne smejo darovati krvi. Butilhidroksianizol, sestavina zdravila Targretin, lahko draži sluznice, zato morate kapsule pogoltniti cele in jih ne smete žvečiti.

Lipidi

Hiperlipidemija je bila ugotovljena kot učinek, povezan z uporabo beksarotena v kliničnih študijah. Test krvnih lipidov na tešče (trigliceridi in holesterol) je treba izvršiti pred začetkom terapije z beksarotonom. Nato pa tedensko, dokler ni ugotovljen odziv lipidov na terapijo z beksarotonom. To je običajno med drugim in četrtnim tednom. Testiranje krvnih lipidov je nato treba opravljati še naprej, in sicer v najmanj enomesečnih intervalih. Trigliceridi (na tešče) morajo pred začetkom terapije z beksarotonom biti na normalni ravni oz. se morajo normalizirati. V izogib posledični klinični bolezni mora biti posebna pozornost posvečena temu, da se vrednost trigliceridov nahaja pod nivojem 4,52 mmol/l. V primeru, da so trigliceridi (na tešče) zvišani ali če se vrednost trigliceridov v času zdravljenja poveča, je priporočena antilipidna terapija ali po potrebi tudi zmanjšanje odmerka (iz 300 mg/m²/dan beksarotena na 200 mg/m²/dan; če je nujno tudi do 100 mg/m²/dan) oz. prekinitev zdravljenja. Podatki iz kliničnih študij kažejo, da sočasno dajanje atorvastatina ni imelo vpliva na koncentracije beksarotena. Vendar pa je sočasno dajanje gemfibrozila povzročilo bistveno povečanje koncentracij beksarotena v plazmi. Iz tega razloga sočasno dajanje gemfibrozila skupaj z beksarotonom ni priporočljivo (glejte poglavje 4.5). Zvišane vrednosti serumskega holesterola je treba uravnavati v skladu s trenutno prakso v zdravstvu.

Pankreatitis

V poročilih kliničnih študij so akutni pankreatitis povezali z zvišanimi serumskimi trigliceridi (na tešče). CTCL bolniki, ki imajo dejavnike tveganja za pankreatitis (npr. predhodne epizode pankreatitisa, nekontrolirana hiperlipidemija, prekomerno uživanje alkohola, nekontroliran diabetes mellitus, bolezni žolčevodov ter zdravila, o katerih je znano, da povečajo nivo trigliceridov ali ki so povezani s toksičnostjo za pankreas), se ne smejo zdraviti z beksarotonom, razen če potencialne koristi presegajo tveganje.

Anomalije pri testiranju jetrne funkcije (LFT)

Poročali so o povečanih vrednostih pri testiranju jetrne funkcije (LFT), ki so povezane z uporabo beksarotena. Na osnovi podatkov iz tekočih kliničnih preskušanj se lahko povečane vrednosti pri testiranju jetrne funkcije (LFT) odpravijo v roku enega meseca pri 80% bolnikov, in sicer z zmanjšanjem odmerka ali s prekinitvijo terapije. Potrebna je določitev temeljnih vrednosti pri testiranju jetrne funkcije (Baseline LFTs), ki pa jih je treba skrbno spremljati tedensko v prvem mesecu in nato vsaj enkrat na mesec. V primeru, da rezultati testiranja dosežejo trikratno vrednost ali celo višjo v primerjavi z zgornjo mejo normalne vrednosti za SGOT/AST, SGPT/ALT ali bilirubin, je treba razmišljati o začasni ali celotni prekinitvi jemanja beksarotena.

Spremembe pri testiranju delovanja ščitnice

Spremembe pri testiranju delovanja ščitnice so opazili pri bolnikih, ki so jemali beksaroten, spremembe so bile najpogostejše vidne kot reverzibilna redukcija hormona ščitnice (skupni nivo tiroksina [skupno T₄]) in tiroksin-stimulirajočega hormona (TSH). Potrebno je izvesti temeljno testiranje delovanja ščitnice ter določitev osnovnih vrednosti, ki pa jih je treba spremljati najmanj enkrat na mesec v času zdravljenja, če se pojavijo simptomi, ki kažejo na hipotiroidizem. Bolnikom s simptomatičnimi znaki hipotiroidizma v času terapije z beksarotonom so odpravili simptome s komplementarnimi sredstvi za hormon ščitnice.

Levkopenija

V kliničnih študijah so poročali o povezanosti levkopenije z beksarotensko terapijo. Večino primerov so uspešno odpravili z zmanjšanjem odmerka ali prekinitvijo zdravljenja. Določitev števila levkocitov skupaj z diferencialno krvno sliko je treba izvesti pred začetkom zdravljenja (Baseline), nato pa tedensko v prvem mesecu in pozneje enkrat na mesec.

Anemija

V kliničnih študijah so poročali o povezanosti anemije z beksaroten terapijo. Določitev hemoglobina je treba izvesti pred začetkom zdravljenja (Baseline), nato pa tedensko v prvem mesecu in pozneje enkrat na mesec. Znižane vrednosti hemoglobina je treba odpraviti v skladu s trenutno prakso v zdravstvu.

Psihiatrične motnje:

Pri bolnikih, zdravljenih s sistemskimi retinoidi, vključno z beksarotonom, so poročali o depresiji, poslabšanju depresije, anksioznosti in spremembah razpoloženja. Posebna skrb je potrebna pri bolnikih z anamnezo depresije. Bolnike je treba spremljati glede znakov depresije in jih po potrebi napotiti na ustrezno zdravljenje. Pri zaznavanju poslabšanja duševnega zdravja je lahko dobrodošla pozornost družine ali prijateljev.

Motnost očne leče

Pri nekaterih bolnikih so po zdravljenju z beksarotonom opazili poprej neopažene motnosti očne leče oz. spremembe že obstoječe motnosti očne leče, ki pa niso bile povezane s trajanjem zdravljenja ali višino odmerka. Zaradi visoke frekvence pojava ter naravnega nivoja nastanka očne mreže pri skupini starejših bolnikov, ki je sodelovala v kliničnih študijah, ni bila ugotovljena povezana med pogostostjo pojava motnosti očne leče in dajanjem beksarotena. Vendar pa niso izključili neželenih učinkov pri dolgoročnem zdravljenju z beksarotonom glede na motnost očne leče pri ljudeh. Bolniki, ki se zdravijo z beksarotonom ter opazijo težave z očmi, morajo opraviti oftalmološki pregled.

Vitaminski dodatki - Vitamin A

Zaradi sorodnosti beksarotena in vitamina A morajo biti bolniki obveščeni, da vitaminske dodatke vitamina A omejijo na ≤ 15.000 i.e./dan. Na ta način se preprečijo potencialni kumulativni toksični učinki.

Bolniki s sladkorno boleznijo (diabetes mellitus)

Pri dajanju beksarotena bolnikom, ki uporabljajo inzulin, sredstva za izboljšanje izločanja inzulina (npr. sulfonil sečnine), ali inzulinske senzibilizatorje (npr. tiazolidinedion), je potrebna posebna previdnost. Na osnovi znanega mehanizma delovanja lahko beksaroten potencialno poveča delovanje teh učinkovin ter posledično povzroči hipoglikemijo. Dosedaj niso poročali o primerih hipoglikemije pri uporabi beksarotena kot monoterapije.

Občutljivost za svetlobo

Uporabo nekaterih retinoidov so povezali z občutljivostjo za svetlobo. Bolnike je treba obvestiti, da morajo zmanjšati izpostavljenost sončni svetlobi ter ultravijolični svetlobi (solarij) kolikor se da, ker *in vitro* podatki kažejo na to, da beksaroten lahko povzroča preobčutljivost na svetlobo.

Peroralna kontracepcijska sredstva

Beksaroten lahko potencialno povzroči nastajanje metaboličnih encimov ter zaradi tega teoretično zmanjša učinkovitost estroprogestivnih kontracepcijskih sredstev. Če se potemtakem plodne ženske nameravajo zdraviti z beksarotonom, je potrebna zanesljiva, nehormonska oblika kontracepcije, saj spada beksaroten v terapevtsko skupino, pri kateri obstaja veliko tveganje za razvojne nepravilnosti zarodka.

Pediatrična populacija

Zdravilo Targretin ni priporočljivo pri otrocih (mlajših od 18 let).

Targretin vsebuje majhno količino sorbitola, zato bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Učinki drugih snovi na beksaroten

Dosedaj ni bilo opravljenih študij za ovrednotenje medsebojnega delovanja beksarotena z drugimi zdravili. Na osnovi oksidativnega metabolizma beksarotena zaradi citokroma P450 3A4 (CYP3A4) vodi sočasna uporaba CYP3A4 substratov, kot so ketokonazol, itakonazol, proteazni inhibitorji, klaritromicin in eritromicin, teoretično do povečanja koncentracije beksarotena v plazmi. Nadalje lahko sočasna uporaba induktorjev CYP3A4, kot so rifampicin, fenitoin,

deksametazon ali fenobarbital, teoretično povzroči zmanjšanje koncentracije beksarotena v plazmi.

Previdnost je potrebna pri kombinacijah substratov za CYP3A4 z majhno terapevtsko širino, t.j. pri imunosupresivnih sredstvih (ciklosporin, takrolimus, sirolimus), pa tudi pri citotoksičnih sredstvih, ki jih presnavlja CYP3A4, kot so ciklofosfamid, etopozid, finasterid, ifosfamid, tamoksifen, alkaloidi vinca.

Populacijska analiza plazemskih koncentracij beksarotena pri bolnikih s CTCL kaže, da je sočasno dajanje gemfibrozila povzročilo bistveno povečanje koncentracije beksarotena v plazmi. Mehanizem tega medsebojnega delovanja ni znan. Pod podobnimi pogoji sočasno dajanje atorvastatina ali levotiroksina ni vplivalo na koncentracijo beksarotena v plazmi. Sočasno dajanje gemfibrozila pri terapiji z beksarotonom ni priporočljivo.

Učinki beksarotena na druge snovi

Obstajajo znaki, da beksaroten lahko povzroči indukcijo CYP3A4. Iz tega razloga lahko večkratno dajanje beksarotena povzroči samoindukcijo lastnega metabolizma in (še posebej pri odmerkih, ki presegajo 300 mg/m²/dan) poveča stopnjo metabolizma ter zmanjša koncentracije drugih snovi v plazmi, katere presnavlja citokrom P450 3A4, kot je npr. tamoksifen. Beksaroten lahko na primer zmanjša učinkovitost peroralnih kontracepcijskih sredstev (glejte poglavje 4.4 in 4.6).

Beksaroten lahko zveča delovanje insulina, učinkovin, ki zvečajo izločanje insulina (npr. sulfonilurej) ali učinkovin, ki zvečajo občutljivost za insulin (npr. tiazolidindionov), kar ima za posledico hipoglikemijo (glejte poglavje 4.4).

Vpliv na laboratorijske preiskave - medsebojno delovanje

Vrednosti CA125 v testih pri bolnikih z rakom jajčnikov so lahko izrazitejše.

Medsebojno delovanje s hrano

V vseh kliničnih preskušanjih je bilo bolnikom dano navodilo, da vzamejo Targretin kapsule pri jedi oz. nemudoma po jedi. V eni klinični študiji so bile vrednosti beksarotena AUC in C_{maks} v plazmi po jedi, ki je bila bogata z maščobo, bistveno višje v primerjavi z vrednostmi, merjenimi po dajanju raztopine glukoze. Ker podatki o varnosti in učinkovitosti temeljijo na kliničnih študijah, v katerih so bolniki zdravilo jemali pri jedi, je priporočljivo, da se Targretin kapsule zaužijejo skupaj s hrano.

Na osnovi oksidativne presnove beksarotena zaradi citokroma P450 3A4 lahko sok grenivke teoretično povzroči povečanje koncentracije beksarotena v plazmi.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi beksarotena pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja. Na osnovi primerjave izpostavljenosti beksarotenu pri živalih in pri bolnikih ni bila demonstrirana meja varnosti glede na teratogenost pri ljudeh (glejte poglavje 5.3). Beksaroten je kontraindiciran med nosečnostjo (glejte poglavje 4.3).

V primeru, da nosečnica po pomoti vzame to zdravilo ali če bolnica v času jemanja tega zdravila zanosi, mora biti obveščena o potencialnih nevarnostih za zarodek.

Kontracepcija pri moških in ženskah

V času jemanja beksarotena si morajo ženske v rodni dobi zagotoviti učinkovito kontracepcijo. Teden pred začetkom terapije je treba opraviti občutljiv test za ugotavljanje nosečnosti (npr. serumski beta-humani horionski gonadotropin, beta-HCG), ki mora biti negativen. Od trenutka negativnega testa za ugotavljanje nosečnosti do začetka terapije, v času terapije ter za čas

najmanj enega meseca po prenehanju terapije, morajo bolnice poskrbeti za učinkovito kontracepcijo. Kadarkoli je potrebna kontracepcija, je priporočljivo, da se uporabita dve zanesljivi obliki kontracepcije hkrati. Beksaroten lahko potencialno inducira metabolične encime in na ta način zmanjša učinkovitost estroprogestativnih kontracepcijskih sredstev (glejte poglavje 4.5). Če se potemtakem plodne ženske nameravajo zdraviti z beksarotenom, je potrebna dodatna, nehormonska oblika kontracepcije. Moški bolniki s spolno partnerico, ki je noseča, eventualno noseča oz. lahko zanosi, morajo za koitus uporabiti kondom v času jemanja beksarotena, in sicer za čas najmanj enega meseca po zadnjem odmerku.

Dojenje

Ni znano, ali se beksaroten izloča v materino mleko. Doječe matere ne smejo jemati beksarotena.

Plodnost

Pri ljudeh ni podatkov o učinku beksarotena na plodnost. Pri samcih psov so ugotovili nekaj učinkov (glejte poglavje 5.3). Učinkov na plodnost ni mogoče izključiti.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Vendar pa so poročali o omotici in motnjah vida pri bolnikih, ki so jemali Targretin. Bolniki, pri katerih se pojavijo omotice ali motnje vida med terapijo, ne smejo voziti ali upravljati strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Varnost beksarotena so analizirali v kliničnih študijah s 193 bolniki s CTCL, ki so dobivali beksaroten v času do 118 tednov ter v drugih študijah, v katerih je sodelovalo 420 bolnikov brez CTCL-a.

109 bolnikov s CTCL, zdravljenih s priporočenim začetnim odmerkom 300 mg/m²/dan, je najpogosteje poročalo o sledečih neželenih učinkih: hiperlipemija ((na začetku zvišani trigliceridi) 74 %), hipotiroidizem (29 %), hiperholesterolemija (28 %), glavobol (27 %), levkopenija (20 %), pruritus (20 %), astenija (19 %), izpuščaji (16 %), eksfoliativni dermatitis (15 %) in bolečina (12 %).

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Med kliničnimi študijami so poročali o sledečih neželenih učinkih pri bolnikih s CTCL (N=109), ki so se zdravili s priporočenim začetnim odmerkom 300 mg/m²/dan. Neželeni učinki so glede na pogostnost pojavljanja razvrščeni kot: zelo pogosti (> 1/10), pogosti (> 1/100, < 1/10), občasni (> 1/1.000, < 1/100), redki (> 1/10.000, < 1/1.000) in zelo redki (< 1/10.000).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 2 Neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih v kliničnih preskušanjih

Organski sistem (terminologija po MedDRA*)	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	levkopenija	reakcija podobna limfomu limfadenopatija hipokromna anemija ^{1,2,3}	krvna diskrazija purpura koagulacijske motnje podaljšan čas koagulacije ^{2,3} anemija ¹

Organski sistem (terminologija po MedDRA*)	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni
			trombocitopenija ³ trombocithemija eozinofilija ¹ levkocitoza ² limfocitoza
Bolezni endokrinega sistema	hipotiroidizem	motnje delovanja ščitnice	hipertiroidizem
Presnovne in prehranske motnje	hiperlipemija hiperholesterolemija	povečanje telesne mase zvišan SGOT zvišan SGPT zvišana laktat-dehidrogenaza zvišan kreatinin hipoproteinemija	protin bilirubinemija ^{1,3} zvišana stopnja dušika v krvi ¹ znižan HDL
Bolezni živčevja		Omotica Hipestezija nespečnost	ataksija nevropatija vrtoglavica hiperestezijska depresija ^{1,2,3} agitacija
Očesne bolezni		suhe oči očesne bolezni	določena katarakta ^{1,2,3} ambliopija ³ izpad vidnega polja lezije roženice nenormalni vid ^{1,2,3} blefaritis konjunktivitis ³
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		naglušnost	ušesne bolezni
Srčne bolezni			tahikardija
Žilne bolezni		periferni edem	hemoragija hipertenzija edem ³ vazodilatacija ^{1,2,3} krčne žile
Bolezni prebavil		bruhanje driska ^{1,3} slabost ³ anoreksija ¹ nenormalni izvidi pri testiranju jetrne funkcije vnetje ustnice ² suha usta ^{2,3} zaprtje vetrovi	pankreatitis ^{1,3} odpoved jeter bolezni prebavil ¹
Bolezni kože in podkožja	eksfoliativni dermatitis pruritus izpuščaji	ulkus kože alopecija ¹ kožna hipertrofija kožni vozli akne znojenje suha koža ^{2,3} bolezni kože	močna izsušenost ¹ herpes simpleks pustularni izpuščaji sprememba barve kože ³ težave z lasmi ¹ težave z nohti ^{1,3}

Organski sistem (terminologija po MedDRA*)	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		bolečina v kosteh artralgija mialgija	miastenija ¹
Bolezni sečil			albuminurija ^{1,3} nenormalno delovanje ledvic
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	bolečina glavobol astenija	alergijska reakcija infekcija mrzlica ¹ trebušne bolečine spremenjen nivo hormonov ¹	neoplazma zvišana telesna temperatura ^{1,2,3} celulitis parazitska infekcija bolezni sluznic ³ bolečine v hrbtu ^{1,2,3} nenormalni rezultati laboratorijskih preiskav

- 1: neželeni učinki so bili opaženi z višjo pogostostjo, če je bil beksaroten uporabljen v odmerku > 300 mg/m²/dan.
- 2: neželeni učinki so bili opaženi z višjo pogostostjo, če je bil beksaroten uporabljen v odmerku 300 mg/m²/dan pri bolnikih brez CTCL.
- 3: neželeni učinki so bili opaženi z višjo pogostostjo, če je bil beksaroten uporabljen v odmerku > 300 mg/m²/dan pri bolnikih brez CTCL (v primerjavi z uporabo pri bolnikih s CTCL v odmerku 300 mg/m²/dan).

Dodatna opažanja neželenih učinkov pri uporabi izven priporočenega obsega odmerkov ali za druge indikacije (npr. uporaba pri CCTL z začetnim odmerkom >300 mg/m²/dan ali za indikacije, ki niso CTCL):

Novo opaženi neželeni učinki so bili

Ekhimoz, petehije, nenormalni levkociti, znižan tromboplastin, nenormalni eritrociti, dehidracija, zvišan gonadotropni luteinizirajoči hormon, izguba teže, zvišana alkalna fosfataza, zvišana kreatinin-fosfokinaza, zvišana lipaza, hiperkalcemija, migrena, periferni nevritis, parestezija, hipertenzija, zmedenost, strah, emocionalna labilnost, zaspanost, zmanjšan libido, nervoznost, nočna slepota, nistagmus, motnje solzenja, tinitus, motnje okušanja, bolečine v prsih, aritmija, periferne žilne bolezni, generaliziran edem, hemoptiza, dispneja, povečan kašelj, sinusitis, faringitis, disfagija, razjede v ustih, oralna moniliza, stomatitis, dispepsija, žeja, nenormalno blato, kolcanje, vezikularni izpuščaji, makulopapulozni izpuščaji, krči v nogah, hematurija, sindrom influence, medenične bolečine in telesni vonj.

Obstajajo posamezna poročila o naslednjih neželenih učinkih: depresija kostnega mozga, znižan protrombin, znižan gonadotropni luteinizirajoči hormon, zvišana amilaza, hiponatremija, hipokaliemija, hiperurikemija, hiperholesterolemija, hiperlipemija, hipomagneziemija, nenormalna hoja, stupor, cirkumoralna parestezija, nenormalno mišljenje, bolečine v očeh, hipovolemija, subduralni hematomi, srčno popuščanje, palpitacije, epistaksa, vaskularne anomalije, žilne bolezni, bledica, pljučnica, bolezni dihalnih poti, bolezni pljuč, plevralne motnje, holecistitis, okvara jeter, zlatenica, obstruktivna zlatenica, melena, bruhanje, laringospazem, tenezmi, rinitis, povečan apetit, gingivitis, pasavec, psoriza, furunkuloza, kontaktni dermatitis, seborija, lihenoidni dermatitis, artritis, bolezni sklepov, zastoj seča, moteno uriniranje, poliurija, nikturija, impotenca, nenormalnosti seča, povečanje obsega prsi, karcinom, preobčutljivost za svetlobo, edem obraza, občutek slabosti, virusna okužba in povečan trebuh.

Večina neželenih učinkov se je pojavila pogosteje pri odmerkih višjih od 300 mg/m²/dan. Ti neželeni učinki so praviloma izginili brez posledic po zmanjšanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja. Od skupnega števila 810 bolnikov, ki so jih zdravili z beksarotonom, vključno s tistimi brez malignosti, so trije bolniki doživeli hude neželene učinke s smrtnim izidom (akutni pankreatitis, subduralni hematoma in odpoved jeter). Od naštetih je bila odpoved jeter edini učinek, ki se je pojavil pri CTCL bolniku. V naknadni preiskavi so ugotovili, da odpoved jeter ni bila posledica jemanja beksarotena.

Hipotiroidizem se običajno pojavi 4-8 tednov po začetku terapije. Ta motnja je lahko asimptomatične narave, odzove se na zdravljenje s tiroksinom in preneha po prekinitvi jemanja zdravila.

Beksaroten ima drugačen profil neželenih učinkov kot druga peroralna za ne-retinoidni X receptor (RXR, non-retinoid X receptor) - selektivna retinoidna zdravila. Na osnovi svoje primarne RXR-vezavne aktivnosti je manj verjetno, da beksaroten povzroča mukokutano toksičnost ali toksičnost za nohte in lase, artralgijsko in mialgijsko, katerih pojav je pogost pri učinkovinah, ki se vežejo na receptorje retinojske kisline (RAR, retinoic acid receptor).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**.

4.9 Preveliko odmerjanje

O primerih prevelikega odmerjanja Targretina ni kliničnih izkušenj. Morebitno preveliko odmerjanje je treba zdraviti s pomožno terapijo, ki je odvisna od znakov in simptomov bolnika.

V kliničnih študijah so dajali odmerke beksarotena do 1000 mg/m²/dan. O akutnih toksičnih učinkih niso poročali. Podgane in psi so prenašali enkratne odmerke do 1500 mg/kg (9000 mg/m²) oz. 720 mg/kg (14.400 mg/m²) brez opaznih znakov toksičnosti.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila z delovanjem na novotvorbe, oznaka ATC: L01XF03

Mehanizem delovanja

Beksaroten je sintetična spojina, ki svoj biološki način delovanja razvije na osnovi selektivne vezave in aktiviranja treh RXR: α , β in γ . Ko so aktivirani, delujejo ti receptorji kot transkripcijski faktorji, ki regulirajo procese, kot so diferenciacija in proliferacija celic, apoptoza in inzulinska senzibilizacija. Sposobnost RXR za tvorjenje heterodimerov z različnimi receptorskimi partnerji, ki so pomembni za celično delovanje in fiziologijo, kaže, da je biološko delovanje beksarotena bolj raznoliko v primerjavi s spojinami, ki aktivirajo RAR.

In vitro, beksaroten zavira rast tumorskih celičnih linij hematopoetičnega in epitelnega izvora. *In vivo*, beksaroten povzroča regresijo tumorja pri nekaterih živalskih modelih ter preprečuje nastajanje tumorja pri drugih. Vendar pa natančen mehanizem delovanja beksarotena pri zdravljenju kutanega T-celičnega limfoma (CTCL) ni znan.

Klinični rezultati

Beksaroten kapsule so ovrednotili v kliničnih preskušanjih, v katerih je sodelovalo 193 bolnikov s CTCL, od katerih je 93 bolnikov imelo bolezen v razvitem stadiju in se ni odzvalo na predhodno sistemsko terapijo. Pri 61 bolnikih, ki so dobivali začetni odmerek 300 mg/m²/dan, je bila skupna stopnja odziva po globalni oceni zdravnika 51 % (31/61). Celotni klinični odziv je bil 3 %. Poleg tega so odzive določili na osnovi sestavljene ocene petih kliničnih znakov (površina, eritem, povečanje števila plakov, luskavica in hipo/hiperpigmentacija), ki so prav tako upoštevali vse zunajkožne CTCL manifestacije. Celokupna stopnja odziva skladno s to sestavljeno oceno je bila 31 % (19/61) s celotnim kliničnim odzivom v višini 7 % (4/61).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Absorpcija/sorazmernost odmerka: Farmakokinetika je bila linearna do odmerka 650 mg/m². Razpolovna doba končnega izločanja je bila običajno med eno in tremi urami. Pri ponavljanju dajanja odmerka enkrat dnevno ≥ 230 mg/m² sta bila C_{max} in AUC pri nekaterih bolnikih nižja kot pri ustreznih vrednostih enkratnega odmerka. Znake dolgoročnega kopičenja niso opazili. Pri priporočenem začetnem odmerku (300 mg/m²) so bili farmakokinetični parametri podobni pri enkratnem odmerku in ponavljajočem se dnevnem odmerku beksarotena.

Porazdelitev

Vezava/porazdelitev proteinov: Beksaroten se v veliki meri (> 99 %) veže na plazemske proteine. Absorpcija beksarotena s strani organov ali tkiva še ni bila analizirana.

Biotransformacija

Metabolizem: Metaboliti beksarotena v plazmi vključujejo 6- in 7-hidroksi-beksaroten ter 6- in 7-okso-beksaroten. *In vitro* raziskave nakazujejo glukuronidacijo kot metabolno pot, ter da je citokrom P450 3A4 glavni izoencim citokroma P450, ki je odgovoren za tvorjenje oksidativnih metabolitov. Na osnovi *in vitro* vezave in profila aktivacije retinoidnih receptorjev ter relativne količine posameznih metabolitov v plazmi imajo metaboliti le majhen vpliv na farmakološki profil aktiviranja retinoidnih receptorjev zaradi beksarotena.

Izločanje

Izločanje: Niti beksaroten niti njegovi metaboliti se ne izločajo s sečem v znatnih količinah. Ocenjeno čiščenje beksarotena preko ledvic je ocenjeno na manj kot 1 ml/minuta. Izločanje preko ledvic ni pomembna pot izločanja za beksaroten.

Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov

Starost: na podlagi populacijske farmakokinetične analize podatkov za 232 bolnikov, starih ≥ 65 let, in 343 bolnikov, starih < 65 let, starost ne vpliva statistično značilno na farmakokinetiko beksarotena.

Telesna masa in spol: na podlagi populacijske farmakokinetične analize podatkov za 614 bolnikov z telesno maso v mejah 26 do 145 kg se navidezni očistek beksarotena zvečuje z naraščajočo telesno maso. Spol ne vpliva statistično značilno na farmakokinetiko beksarotena.

Rasa: na podlagi populacijske farmakokinetične analize podatkov za 540 bolnikov bele rase in 44 bolnikov črne rase je farmakokinetika beksarotena pri črnih in belih podobna. Za ovrednotenje možnih razlik v farmakokinetiki beksarotena pri drugih rasah ni na voljo dovolj podatkov.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Beksaroten ni genotoksičen. Študije kancerogenosti niso bile izvedene. Študije o plodnosti niso bile izvedene, vendar pa so pri spolno nezrelih psih samcih opazili reverzibilno aspermatogenezo (28-dnevna študija) ter testikularno degeneracijo (91-dnevna študija). Ko je bil beksaroten dan spolno zrelim psom v časovnem obdobju šestih mesecev, niso opazili testikularnih učinkov. Možni učinki na plodnost pa se ne dajo izključiti. Kot večina retinoidov je tudi beksaroten v poskusih na živalih pokazal teratogenost in embriotoksičnost pri sistemskih izpostavljenostih, ki se lahko klinično dosežejo tudi pri ljudeh. Pri psih in podganah, katere so preučevali pri sistemskih izpostavljenostih, ki se lahko klinično dosežejo tudi pri ljudeh, so se pojavile trajne katarakte, ki so zajemali tudi zadnji (posteriorni) del leče. Etiologija te ugotovitve preiskave ni znana. Neželene učinke pri dolgoročnem zdravljenju z beksarotenom glede na nastanek katarakt pri ljudeh niso izključili.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Kapsula vsebuje:

makrogol
polisorbat
povidon
butilhidroksianizol

Ovojnica kapsule:

želatina
zmes sorbitola in posebnega glicerola (glicerol, sorbitol, sorbitol anhidridi (1,4-sorbitan), manitol in voda)
titanov dioksid (E171)
tiskarsko črnilo (alkohol SDA 35A (etanol & etilacetat), propilenglikol (E1520), črni železov oksid (E172), polivinilacetat ftalat, prečiščena voda, izopropilalkohol, makrogol 400, amonijev hidroksid 28 %)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
Plastenke shranjujte tesno zaprto.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Plastenke iz polietilena visoke gostote s pokrovom, varnim za otroke. Plastenka vsebuje 100 kapsul.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.
Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/01/178/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 29. marec 2001
Datum zadnjega podaljšanja: 24. april 2006

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

Creapharm Industry
29 rue Leon Faucher
51100 Reims
Francija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora redno posodobljena poročila o varnosti zdravila za to zdravilo predložiti v skladu z zahtevami, določenimi v seznamu referenčnih datumov Unije (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES in objavljenem na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Navedba smiselno ni potrebna.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI**BESEDILO NA ZUNANJI OVOJNINI IN NALEPKI PLASTENKE****1. IME ZDRAVILA**

Targretin 75 mg mehke kapsule
beksaroten

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje 75 mg beksarotena.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje sorbitol. Za nadaljnje podatke glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

100 mehkih kapsul.

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba.
Pogoltnite celo kapsulo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
Plastenko shranjujte tesno zaprto.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/01/178/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Targretin 75 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

TARGRETIN 75 mg mehke kapsule Beksaroten

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Targretin in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Targretin
3. Kako jemati zdravilo Targretin
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Targretin
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Targretin in za kaj ga uporabljamo

Zdravilna učinkovina v Targretinu je beksaroten. Spada v skupino zdravil, ki je znana kot retinoidi in je sorodna vitaminu A.

Targretin kapsule so namenjene bolnikom s subkutanim T-celičnim limfomom (CTCL) v razvitem stadiju, katerih bolezen se ni odzvala na druge terapije. CTCL je stanje, v katerem določene celice telesnega limfnega sistema, znane kot T-limfociti, postanejo rakaste in prizadenejo kožo.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Targretin

Ne jemljite zdravila Targretin:

- če ste alergični na beksaroten ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če ste noseči, če dojite ali če lahko zanosite in ne uporabljate učinkovitega kontracepcijskega sredstva;
- če imate anamnezo pankreatitisa, imate nekontrolirane povišane lipide (krvne maščobe), (visoke krvne vrednosti holesterola ali visoke krvne vrednosti trigliceridov), če imate hipervitaminozo A, če imate nekontrolirane bolezni ščitnice, če imate jetrno insuficienco ali prebolevate okužbo.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Targretin se posvetujte z zdravnikom

- če imate znano preobčutljivost za retinoide (sorodni vitaminu A), če ste bolni na jetrih, če imate visoke vrednosti krvnih lipidov ali če jemljete zdravila, ki lahko povečajo vrednosti krvnih lipidov, če imate nekontroliran diabetes mellitus (sladkorno bolezen), če ste bili bolni na žolčniku ali žolčevodu ali če uživate prekomerne količine alkohola.

- če ste kadar koli imeli težave z duševnim zdravjem, vključno z depresijo, težnjami k agresivnemu vedenju ali spremembami v razpoloženju. Jemanje zdravila Targretin namreč lahko vpliva na vaše razpoloženje.

Pred začetkom jemanja zdravila bo morda potrebno določiti vaše krvne lipide (na tešče), nato pa tedensko in pozneje enkrat na mesec v času jemanja zdravila.

Pred začetkom terapije je treba izvesti analizo krvi za oceno delovanja vaših jeter in ščitnice ter za spremljanje števila eritrocitov in levkocitov. Omenjene vrednosti in funkcije se spremljajo tudi med zdravljenjem.

Občasne preiskave oči so potrebne, če se pojavijo motnje vida v času jemanja tega zdravila.

Zmanjšajte izpostavljenost sončni svetlobi kolikor se da ter se ne izpostavljajte ultravijolični svetlobi (solariji).

Ne vzemite več kot 15.000 mednarodnih enot (i.e.) dodatka vitamina A dnevno v času zdravljenja.

Težave z duševnim zdravjem

Določenih sprememb v razpoloženju in vedenju morda ne boste sami opazili, zato je zelo pomembno, da poveste svojim prijateljem in družini, da to zdravilo lahko vpliva na vaše razpoloženje in vedenje. Oni lahko te spremembe opazijo in vam pomagajo odkriti morebitne težave, o katerih bi se morali pogovoriti z zdravnikom.

Otroci in mladostniki

Targretin kapsule se ne smejo uporabljati za otroke ali mladostnike.

Druga zdravila in zdravilo Targretin

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, npr.

- ketokonazol in itraconazol (za zdravljenje glivičnih obolenj),
- eritromicin, klaritromicin in rifampicin (za zdravljenje bakterijskih infekcij),
- fenitoin in fenobarbital (za zdravljenje napadov),
- gemfibrozil (za znižanje visokih koncentracij maščob v krvi, kot so trigliceridi in holesterol), vitaminski dodatki vitamina A, inhibitorji proteaze (za zdravljenje virusnih infekcij),
- tamoksifen (za zdravljenje nekaterih oblik raka),
- deksametazon (za zdravljenje vnetij),
- insulin, zdravila, ki zvečajo sekrecijo insulina, ali zdravila, ki zvečajo občutljivost za insulin (uporabljajo se pri sladkorni bolezni).

To je zelo pomembno, saj lahko sočasno jemanje različnih zdravil učinek zdravil poveča ali oslabi.

Zdravilo Targretin skupaj s hrano in pijačo

Targretin vzemite pri jedi (glejte poglavje 3). Če redno uživate grenivke ali grenivkin sok, se prosimo posvetujte z zdravnikom, ker lahko to vpliva na odziv vašega telesa na terapijo s Targretinom.

Nosečnost in dojenje

Targretin ima lahko škodljive učinke na razvoj zarodka. NE jemljite Targretina, če ste noseči ali če dojite. Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Če lahko zanosite, morate teden dni pred začetkom terapije opraviti test za ugotavljanje nosečnosti, ki mora biti negativen. Najmanj en mesec pred začetkom terapije morate nepretrgoma uporabljati učinkovito kontracepcijsko sredstvo. Po prenehanju terapije pa morate z uporabo kontracepcijskega sredstva nadaljevati še en mesec. Priporočamo, da uporabite dve zanesljivi obliki kontracepcije hkrati. Če jemljete hormonsko kontracepcijsko sredstvo (na primer kontracepcijske tablete), se morate posvetovati z zdravnikom.

Če ste moški in če je vaša partnerica noseča oz. če lahko zanosi, morate v času jemanja beksarotena med spolnim odnosom uporabiti kondome, in sicer najmanj za čas enega meseca po zadnjem odmerku.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni znano, ali Targretin vpliva na sposobnost upravljanja vozil in strojev. Če v času terapije postanete omotični ali če se pojavijo motnje vida, ne vozite in ne upravljajte s stroji.

Zdravilo Targretin vsebuje sorbitol in butilhidroksianizol

Targretin vsebuje majhno količino sorbitola (vrsta sladkorja). Če imate intoleranco za nekatere sladkorje, se pred uporabo tega zdravila posvetujte z zdravnikom.

Butilhidroksianizol lahko draži sluznice, zato morate kapsule pogoltniti cele in jih ne smete žvečiti.

3. Kako jemati zdravilo Targretin

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravnik vam bo predpisal primeren odmerek.

Priporočeni odmerek je na splošno med 4 in 10 kapsulami enkrat dnevno. Vzemite predpisano število kapsul vsak dan ob isti uri pri jedi. Kapsule lahko, po želji, vzamete neposredno pred ali med jedjo ali neposredno po jedi. Kapsule morate pogoltniti cele in jih ne smete žvečiti.

Kako dolgo morate jemati Targretin

Čeprav se pri nekaterih bolnikih izboljšanje pojavi že po nekaj tednih, je za izboljšanje zdravstvenega stanja pri večini bolnikov potrebno večmesečno zdravljenje.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Targretin, kot bi smeli

Če ste vzeli večji odmerek, kot je predpisano, se morate posvetovati z zdravnikom.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Targretin

Če ste pozabili vzeti en odmerek, vzemite dnevni odmerek skupaj z naslednjim obrokom istega dne. Nato pa nadaljujte z običajnim odmerkom naslednji dan. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Targretin

Vaš zdravnik bo določil, kako dolgo boste morali jemati zdravilo Targretin in kdaj boste zdravljenje lahko prekinili. Ne prenehajte jemati zdravila, dokler vam zdravnik ne bo dal ustreznih navodil.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Če med jemanjem zdravila Targretin opazite poslabšanje svojega zdravstvenega stanja, o tem čimprej obvestite zdravnika. Včasih je potrebno odmerek prilagoditi ali zdravljenje prekiniti. Zdravnik vam bo svetoval glede nadaljnjih ukrepov.

Pri CTCL bolnikih, ki so se zdravili s priporočenim začetnim odmerkom kapsul, so opazili sledeče neželene učinke.

Zelo pogosti (ki se lahko pojavijo pri več kot enem od 10 zdravljenih bolnikov):

nizko število levkocitov;
nižji nivo hormonov ščitnice;
povečanje krvnih maščob (trigliceridi in holesterol);
kožne reakcije (srbenje, pordelost, draženje, lupljenje);
glavobol, utrujenost, bolečina.

Pogosti (ki se lahko pojavijo pri manj kot enem od 10 zdravljenih bolnikov):

nizko število eritrocitov, povečane bezgavke, poslabšanje limfoma;
motnje delovanja ščitnice;
zvišanje jetrnih encimov, moteno delovanje ledvic, nizek nivo proteinov v krvi, povečanje telesne teže;
nespečnost, omotica, zmanjšana občutljivost kože;
suhe oči, naglušnost, nenormalna preobčutljivost oči, vključno z občutkom razdraženosti in zaspanosti;
otekline nog in rok;
slabost, driska, suha usta, suhe ustnice, izguba apetita, zaprtje, vetrovi, nenormalni izvidi pri testiranju jetrne funkcije, bljuvanje;
suha koža, motnje kože, izpadanje las, ulkus kože, akna, odebelitev kože, vozli v koži, močno znojenje;
bolečine v sklepih, bolečine v kosteh, bolečine v mišicah;
mrzlica, trebušne bolečine, alergična reakcija, infekcija.

Občasni (ki se lahko pojavijo pri manj kot enem od 100 zdravljenih bolnikov):

krvne motnje, eozinofilija, levkocitoza, limfocitoza, purpura, zvišano in znižano število krvnih ploščic;
čezmerna dejavnost ščitnice;
zvišan nivo bilirubina v krvi, oslajeno delovanje ledvic, protin, zmanjšan HDL holesterol;
agitacija, motnje ravnotežja, depresija, povečana občutljivost kože na dotik, nenormalnapreobčutljivost živčevja, vrtoglavica;
nenormalni vid, zamegljen vid, vnetje vek, katarakte, vnetje belega dela očesa, lezije roženice očesa, motnje ušes, defekti vidnega polja;
oteklina, krvavenje, visoki krvni tlak, hiter srčni utrip, vidno povečanje ven, dilatacija krvnih žil;
prebavne motnje, odpoved jeter, vnetje pankreasa;
spremembe las, herpes simplex, težave z nohti, pustularni izpuščaji, močna izsušenost, sprememba barve kože;
mišična oslabeledost;
proteini v seču, nenormalno delovanje ledvic;
bolečine v hrbtu, infekcije kože, vročina, parazitska infekcija, nenormalni izvidi v laboratorijskih preiskavah, motnje sluznic, tumor.

Redki življenjsko nevarni neželeni učinki so akutno vnetje pankreasa, krvavitve v glavi in odpoved jeter.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v**

Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Targretin

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Plastenke shranjujte tesno zaprto.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Targretin

Vsaka kapsula zdravila Targretin vsebuje 75 mg zdravilne učinkovine beksaroten.

Kapsule prav tako vsebujejo druge sestavine, in sicer makrogol, polisorbitat, povidon in butilhidroksianizol.

Ovojnica kapsule je iz želatine, zmesi sorbitola in posebnega glicerola (glicerol, sorbitol, sorbitol anhidridi (1,4-sorbitan), manitol in voda), titanovega dioksida (E171) in črnila (alkohol SDA 35A (etanol & etilacetat), propilenglikol (E1520), črni železov oksid (E172), polivinilacetat ftalat, prečiščena voda, izopropilalkohol, makrogol 400, amonijev hidroksid 28 %).

Izgled zdravila Targretin in vsebina pakiranja

Targretin je na razpolago v obliki mehki kapsul za peroralno uporabo v beli plastenki, ki vsebuje 100 kapsul.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Izdelovalec

Creapharm Industry
29 rue Leon Faucher
51100 Reims
Francija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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**Italia**

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**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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.