ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Targretin 75 mg kapsułki miękkie

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera 75 mg beksarotenu

Substancjapomocniczao znanym działaniu: sorbitol

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułkamiękka

Kapsułki barwy kremowej, zawierające płynną zawiesinę, z nadrukiem “Targretin”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Targretin jest wskazany do stosowania w leczeniu zmian skórnych w zaawansowanym stadium chłoniaka skórnego T-komórkowego (ang. Cutaneous T-cell lymphoma = CTCL), u dorosłych pacjentów z nawrotem po co najmniej jednym leczeniu ogólnym.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie beksarotenem powinien rozpocząć i prowadzić wyłącznie lekarz specjalista z doświadczeniem w leczeniu pacjentów z CTCL.

Dawkowanie

Zalecana dawka początkowa to 300 mg/m^2 pc./dobę. Obliczenie dawki początkowej zgodnie z polem powierzchni ciała wykonuje się następująco:

Tabela 1 Zalecana dawka początkowa

Dawka początkowa (300 mg/m^2/dobę)		Ilość kapsułek Targretin 75 mg
Pole powierzchni ciała (m^2)	Całkowita dawka dobowa (mg/dobę)	
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

Wytyczne odnośnie dostosowania dawkowania
W przypadku wystąpienia objawów toksyczności preparatu dawkę 300 mg/m^2 pc./dobę można zmniejszyć do 200 mg/m^2 pc./dobę, a następnie do 100 mg/m^2 pc./dobę, lub przejściowo zaprzestać podawania leku. Jeśli nie występują objawy toksyczności, można z powrotem ostrożnie zwiększyć dawkę. Przy właściwej kontroli klinicznej u pojedynczych pacjentów mogą być korzystne dawki powyżej 300 mg/m^2 pc./dobę. Dla dawek powyżej 650 mg/m^2 pc./dobę nie prowadzono badań u pacjentów z CTCL. W badaniach klinicznych pacjentom z CTCL podawano beksaroten przez okres do 118 tygodni. Należy kontynuować terapię, dopóki to przynosi korzyść pacjentowi.

Dzieci i młodzież
Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności beksarotenu u dzieci w wiekuponiżej18 lat. Dane nie są dostępne.

Pacjenci w podeszłym wieku
W grupie pacjentów z CTCL uczestniczących w badaniach klinicznych 61% stanowiły osoby w wieku 60 lat i powyżej, a 30% stanowili pacjenci w wieku 70 lat i powyżej. Nie zaobserwowano ogólnych różnic w bezpieczeństwie pomiędzy pacjentami w wieku 70 lat i więcej, a młodszymi, jednak nie wyklucza się większej wrażliwości na działanie beksarotenu u niektórych osób starszych. U osób w podeszłym wieku zaleca się stosowanie standardowych dawek.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby
Nie przeprowadzono formalnych badań w grupie pacjentów z niewydolnością nerek. Kliniczne dane farmakokinetyczne wykazały, że wydalanie w moczu beksarotenu i jego metabolitów jest poboczną drogą eliminacji beksarotenu. Wartość klirensu nerkowego beksarotenu oznaczonego u wszystkich badanych chorych była mniejsza niż 1 ml/min. W świetle powyższych danych pacjenci z niewydolnością nerek leczeni beksarotenem powinni znajdować się pod staranną obserwacją.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Kapsułki Targretin należy przyjmować doustnie, w jednej dawce dobowej, do posiłku. Nie należy rozgryzać kapsułki.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
Ciąża i laktacja
Kobiety płodne nie stosujące skutecznych metod zapobiegania ciąży
Przebyte zapalenie trzustki
Nieleczona hipercholesterolemia
Nieleczona hipertrójglicerydemia
Hiperwitaminoza A
Nieleczona choroba tarczycy
Niewydolność wątroby
Zakażenie ogólnoustrojowe

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne
U pacjentów ze stwierdzoną nadwrażliwością na retynoidy kapsułki Targretin należy stosować z zachowaniem ostrożności. Nie odnotowano klinicznych przypadków reakcji krzyżowych.

Pacjenci przyjmujący beksaroten nie powinni oddawać krwi do przetaczania. Składnikiem leku Targretin jest butylohydroksyanizol — substancja drażniąca błony śluzowe, dlatego kapsułek nie wolno rozgryzać, lecz należy je połykać w całości.

Lipidy
W badaniach klinicznych udokumentowano hiperlipidemię jako objaw połączony ze stosowaniem beksarotenu. Oznaczenia lipidów w surowicy krwi pobranej na czczo (cholesterol i trójglicerydy) powinny być wykonywane bezpośrednio przed rozpoczęciem terapii beksarotenem i w tygodniowych odstępach czasu aż do ustalenia wpływu beksarotenu na stężenia lipidów, co zazwyczaj zachodzi w ciągu dwóch do czterech tygodni, a następnie w odstępach czasu nie krótszych niż jeden miesiąc. Przed rozpoczęciem leczenia beksarotenem stężenie triglicerydów mierzone na czczo powinno być prawidłowe, bądź zostać znormalizowane poprzez odpowiednie leczenie. Należy wykorzystać wszystkie metody aby utrzymać stężenia trójglicerydów poniżej 4,52 mmol/l, w celu zmniejszenia ryzyka następstw klinicznych. Jeśli stężenie trójglicerydów mierzone na czczo jest podwyższone lub zwiększy się w trakcie leczenia, należy wprowadzić leczenie hipolipemizujące i w razie konieczności obniżyć dzienną dawkę beksarotenu z 300 mg/m^2 pc./dobę do 200 mg/m^2 pc./dobę, a nawet do 100 mg/m^2 pc./dobę, względnie przerwać terapię. Badania kliniczne wykazały brak wpływu równoczesnej terapii atorwastatyną na stężenie beksarotenu w osoczu. Jednak równoczesne podanie gemfibrozylu znacznie podwyższało stężenie beksarotenu w osoczu, i dlatego nie zaleca się równoczesnego podawania gemfibrozylu z beksarotenem (patrzpunkt 4.5). Należy również znormalizować stężenie cholesterolu w surowicy zgodnie z bieżącą praktyką medyczną.

Zapalenie trzustki
W badaniach klinicznych stwierdzono ostre zapalenie trzustki związane z podwyższonym stężeniem mierzonych na czczo trójglicerydów. Pacjenci z CTCL obciążeni czynnikami ryzyka zapalenia trzustki (np. przebyte zapalenie trzustki, nieleczona hiperlipidemia, nadmierne spożycie alkoholu, niewyrównana cukrzyca, schorzenia dróg żółciowych, stosowanie leków podwyższających stężenie trójglicerydów lub wykazujących toksyczne działanie na trzustkę) nie powinni być leczeni beksarotenem, o ile potencjalne korzyści nie przewyższają ryzyka.

Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby (LFT)
Stwierdzono podwyższenie LFT, związane ze stosowaniem beksarotenu. W oparciu o wyniki prowadzonych aktualnie badań klinicznych, podwyższenie LFT ustępowało u 80% pacjentów w przeciągu jednego miesiąca po zmniejszeniu dawki lub przerwania terapii. Należy oznaczyć początkowe wartości LFT, a następnie starannie monitorować LFT co tydzień przez pierwszy miesiąc, a później co miesiąc. Należy rozważyć przerwanie lub zaprzestanie leczenia beksarotenem, jeśli wyniki badań SGOT/AspAT i SGPT/AlAT lub bilirubiny przekraczają trzykrotnie górną granicę wartości prawidłowych.

Nieprawidłowe wyniki badań czynności tarczycy
U pacjentów otrzymujących beksaroten obserwowano odchylenia w wynikach badań czynności tarczycy; najczęściej opisywano odwracalne obniżenie stężeń hormonu tarczycy (całkowitej tyroksyny [T_4]) i hormonu tyreotropowego (TSH). Należy uzyskać początkowe wyniki badań czynności tarczycy i następnie kontrolować je podczas leczenia, co najmniej raz w miesiącu oraz w stanach zagrożenia, kiedy wystąpią objawy niedoczynności tarczycy. Pacjenci z klinicznymi objawami niedoczynności tarczycy w przebiegu terapii beksarotenem byli leczeni uzupełniająco hormonami tarczycy, co spowodowało ustąpienie objawów.

Leukopenia
W badaniach klinicznych opisano leukopenię towarzyszącą terapii beksarotenem. W większości przypadków normalizacja następowała po obniżeniu dawki leku lub zakończeniu leczenia. Należy oznaczyć początkowe wartości liczby całkowitej i wzoru odsetkowego leukocytów, następnie sprawdzać co tydzień podczas pierwszego miesiąca a później co miesiąc.

Niedokrwistość
W badaniach klinicznych opisano niedokrwistość związaną z leczeniem beksarotenem. Należy oznaczyć początkową wartość stężenia hemoglobiny. Zmniejszone stężenie hemoglobiny należy leczyć zgodnie z bieżącą praktyką lekarską.

Zaburzenia psychiczne
U pacjentów leczonych retynoidami o działaniu ogólnoustrojowym, w tym beksarotenem, zgłaszano występowanie depresji, nasilenie depresji, lęku oraz zmian nastroju. Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku pacjentów z depresją w wywiadzie. Pacjentów należy monitorować pod względem objawów depresji i w razie konieczności kierować na odpowiednie leczenie. W rozpoznaniu pogorszenia zdrowia psychicznego może być pomocna czujność ze strony rodziny lub przyjaciół.

Zmętnienia soczewki
Wprzebiegu terapii beksarotenem u niektórych pacjentów zaobserwowano pojawienie się niewykrytego uprzednio zmętnienia soczewek, bądź zmiany w istniejącym uprzednio zmętnieniu soczewek, niezależne od czasu trwania leczenia ani od dawki leku. Uwzględniając wysoką chorobowość i naturalne tempo powstawania zaćmy w populacji starszych pacjentów objętej badaniami klinicznymi, nie stwierdzono oczywistego związku częstości występowania zmętnienia soczewki z podawaniem beksarotenu. Jednak nie wykluczono wpływu długotrwałej terapii beksarotenem na powstawanie zmętnienia soczewki u ludzi. Każdy pacjent poddany terapii beksarotenem, u którego występują zaburzenia wzroku, powinien zostać poddany stosownemu badaniu okulistycznemu.

Uzupełnianie witaminy A
Zpowodu istnienia związku między beksarotenem a witaminą A zaleca się ograniczenie uzupełniania witaminy A do ≤ 15 000 j.m./dobę, w celu uniknięcia dodatkowego zwiększenia działania toksycznego.

Pacjenci z cukrzycą
Należy zachować ostrożność w stosowaniu beksarotenu u pacjentów przyjmujących insulinę, leki wzmagające wydzielanie insuliny (np. pochodne sulfonylomocznika) lub zwiększające wrażliwość na insulinę (np. tiazolidynodiony). W oparciu o poznane mechanizmy działania, beksaroten może potencjalnie wzmagać działanie tych leków, co w efekcie prowadzi do hipoglikemii. Nie stwierdzono przypadków hipoglikemii związanej ze stosowaniem beksarotenu w monoterapii.

Wrażliwość na światło
Zastosowanie niektórych retynoidów było połączone z wrażliwością na światło. Pacjenci powinni być powiadomieni, że w trakcie leczenia beksarotenem należy ograniczyć do minimum ekspozycję na światło słoneczne i unikać promieniowania z lamp emitujących światło słoneczne, ponieważ dane uzyskane w warunkach *in vitro* wykazały, że beksaroten jest potencjalnym fotouczulaczem.

Doustne środki antykoncepcyjne
Beksaroten jest potencjalnym aktywatorem enzymów metabolicznych i tym samym teoretycznie zmniejsza skuteczność środków antykoncepcyjnych zawierających estrogen i progesteron. Jeśli terapia beksarotenem dotyczy kobiet w okresie rozrodczym, wymagane jest stosowanie skutecznych niehormonalnych środków antykoncepcyjnych, ponieważ beksaroten należy do grupy leków cechujących się dużym ryzykiem wystąpienia wad rozwojowych u ludzi.

<u>Dzieci i młodzież</u>
Produktu leczniczego Targretin nie należy stosować u dzieci (w wieku poniżej 18 lat).

Targretin zawiera niewielką ilość sorbitolu. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy nie powinni przyjmować produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych substancji na beksaroten
Nie wykonano formalnych badań w celu oceny interakcji leków z beksarotenem. Z powodu oksydacyjnego szlaku metabolicznego beksarotenupoprzez układcytochromu P450 3A4 (CYP3A4), równoczesne stosowanie innych substratów CYP3A4, takich jak: ketokonazol, itrakonazol, inhibitory proteaz, klarytromycyna i erytromycyna, może teoretycznie prowadzić do podwyższenia stężenia beksarotenu w osoczu. Ponadto, równoczesne podawanie z beksarotenem aktywatorów CYP3A4, takich jak ryfampicyna, fenytoina, deksametazon lub fenobarbital, może teoretycznie powodować obniżenie stężenia beksarotenu w osoczu.

Zaleca się ostrożność podczas skojarzonego stosowania substratów układu enzymatycznego CYP3A4 o wąskim zakresie terapeutycznym, tj. leków immunosupresyjnych (cyklosporyna, takrolimus, sirolimus) oraz leków cytotoksycznych metabolizowanych przez układ CYP3A4 (cyklofosfamid, etopozyd, finasteryd, ifosfamid, tamoksyfen, alkaloidy barwinka różowatego).

Analiza populacyjna stężenia beksarotenu w osoczu pacjentów z CTCL wykazało, że równoczesne podanie gemfibrozylu powoduje znaczny wzrost stężenia beksarotenu w osoczu. Mechanizm tych oddziaływań nie jest znany. Równoczesne podanie atorwastatyny lub lewotyroksyny w podobnych warunkach nie powodowało zmiany stężenia beksarotenu. Nie zaleca się równoczesnego podawania gemfibrozylu z beksarotenem.

Wpływ beksarotenu na inne substancje
Istnieją przesłanki, że beksaroten może indukować CYP3A4. W konsekwencji, wielokrotne podawanie beksarotenu może powodować autoindukcję jego własnego metabolizmu oraz, zwłaszcza po dużych dawkach powyżej 300 mg/m^2 pc./dobę, może przyspieszać metabolizm i zmniejszać osoczowe stężenie innych związków metabolizowanych przez cytochrom P450 3A4, takich jak tamoksyfen. Beksaroten może zmniejszać skuteczność doustnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkty 4.4 i 4.6).

Beksaroten może nasilać działanie insuliny, środków zwiększających wydzielanie insuliny (np. pochodnych sulfonylomocznika) lub leków uwrażliwiających na działanie insuliny (np. tiazolidynodionów), co w konsekwencji może powodować wystąpienie hipoglikemii (patrz punkt 4.4).

Interakcje z testami laboratoryjnymi
W przebiegu terapii beksarotenem wynik oznaczenia CA125 u pacjentek z rakiem jajnika może być podwyższony.

Interakcje z żywnością
We wszystkich badaniach klinicznych pacjenci byli pouczani, by zażywać kapsułki Targretin do posiłku lub bezpośrednio po jego spożyciu. W jednym z badań wartości AUC i C_{max} beksarotenu w osoczu były znacząco wyższe po spożyciu posiłku zawierającego tłuszcze, niż po spożyciu roztworu glukozy. Ponieważ dane o bezpieczeństwie i skuteczności z badań klinicznych, powstały w oparciu o podawanie z żywnością, zaleca się, aby kapsułki Targretin zażywać do posiłku.

W świetle informacji o oksydacji w trakcie metabolizmu beksarotenu poprzez układ cytochromu P450 3A4, sok grejpfruta może teoretycznie powodować wzrost stężenia beksarotenu w osoczu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Brak odpowiednich danych dotyczącychstosowania beksarotenu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję. Na podstawie porównania ekspozycji zwierząt i ludzi na beksaroten nie wykazano marginesu bezpieczeństwa dla działania teratogennego u ludzi. (patrz punkt 5.3). Beksarotenu jest przeciwwskazany do stosowania w okresie ciąży (patrz punkt 4.3).

Jeśli lek podano nieumyślnie w okresie ciąży lub jeśli pacjentka zajdzie w ciążę przyjmując ten produkt, należy ją poinformować o potencjalnym ryzyku dla płodu.

Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet
Kobiety w wieku rozrodczym stosujące beksaroten muszą stosować skuteczne środki zapobiegania ciąży. Test ciążowy o dużej czułości (np. wykrywanie w surowicy ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej beta-HCG) powinien mieć wynik ujemny na jeden tydzień przed rozpoczęciem terapii. Należy stosować skuteczną metodę antykoncepcji od czasu uzyskania ujemnego wyniku testu ciążowego przez okres wdrażania terapii, podczas terapii i co najmniej przez jeden miesiąc po zakończeniu terapii. Zawsze, gdy wymagana jest antykoncepcja, zaleca się równoczesne stosowanie dwóch skutecznych metod antykoncepcyjnych. Beksaroten może potencjalnie indukować enzymy metaboliczne i w ten sposób teoretycznie obniżać skuteczność środków antykoncepcyjnych zawierających estrogeny i progesteron (patrz punkt 4.5).Jeśli u pacjentki planowana jest terapia beksarotenem w okresie rozrodczym, zaleca się stosowanie skutecznej niehormonalnej metody antykoncepcyjnej. Pacjenci płci męskiej, jeśli partnerka jest w ciąży lub może potencjalnie zajść w ciążę, muszą podczas stosunku stosować prezerwatywę w okresie przyjmowania beksarotenu oraz co najmniej jeden miesiąc po zażyciu ostatniej dawki.

Karmienie piersią
Nie wiadomo, czy beksaroten przenika do mleka ludzkiego. Beksarotenu nie wolno stosować u matek karmiących.

Płodność
Brak danych dotyczących wpływu beksarotenu na płodność u ludzi. Niektóre efekty działania udokumentowano u samców psa (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu. Jednak u pacjentów przyjmujących produkt Targretin odnotowano zawroty głowy i zaburzenia widzenia. Pacjentom, u których w trakcie terapii występują zawroty głowy i zaburzenia widzenia, nie wolno prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania beksarotenu sprawdzano w badaniach klinicznych u 193 pacjentów z CTCL otrzymujących beksaroten przez okres do 118 tygodni oraz, w innych badaniach u 420 pacjentów z chorobą nowotworową inną niż CTCL.

U 109 chorych na CTCL otrzymujących lek w zalecanej dawce początkowej 300 mg/m2 pc./dobę najczęstsze działania niepożądane były następujące: hiperlipidemia ((głównie podwyższone triglicerydy) 74%) niedoczynność tarczycy (29%), hipercholesterolemia (28%), bóle głowy

(27%), leukopenia (20%), świąd (20%), astenia (19%), wysypka (16%), złuszczające zapalenie skóry (15%) oraz ból (12%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Następujące działania niepożądane leku odnotowano w badaniu klinicznym u chorych z CTCL (N=109), otrzymujących lek w zalecanej dawce początkowej 300 mg/m^2 pc./dobę. Częstość działań niepożądanych sklasyfikowano jako bardzo częste (>1/10), częste (>1/100, <1/10), niezbyt częste (>1/1000, <1/100), rzadkie (>1/10 000, <1/1000) oraz bardzo rzadkie (<1/10 000).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 2 Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów podczas badań klinicznych

Klasyfikacja układów i narządów (terminologia MedDRA)	**Bardzo często**	**Często**	**Niezbyt często**
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Leukopenia	Reakcja przypominająca chłoniaka Uogólnione powiększenie węzłów chłonnych Niedokrwistość niedobarwliwa[1,2,3]	Zaburzenia składu krwi Plamica Zaburzenia układu krzepnięcia Przedłużony czas krzepnięcia[2,3] Niedokrwistość[1] Trombocytopenia[3] Trombocytoza Eozynofilia[1] Leukocytoza[2] Limfocytoza
Zaburzenia endokrynologiczne	Niedoczynność tarczycy	Zaburzenia tarczycy	Nadczynność tarczycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hperlipidemia Hipercholesterolemia	Zwiększenie masy ciała Zwiększenie AspAT Zwiększenie AlAT Zwiększenie dehydrogenazy mleczanowej Zwiększenie kreatyniny Hipoproteinemia	Dna moczanowa Bilirubinemia[1,3] Zwiększenie azotu mocznika we krwi[1] Zmniejszenie lipoprotein o wysokiej gęstości (ang. HDL)
Zaburzenia układu nerwowego		Zawroty głowy Zmniejszenie czucia dotyku Bezsenność	Ataksja Neuropatia Pobudzenie Przeczulica Depresja[1,2,3] Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego

Klasyfikacja układów i narządów (terminologia MedDRA)	**Bardzo często**	**Często**	**Niezbyt często**
Zaburzenia oka		Suchość oczu Zaburzenia widzenia	Szczególny rodzaj zaćmy[1,2,3] Niedowidzenie[3] Ubytki pola widzenia Uszkodzenie rogówki Zaburzenia wzroku[1,2,3] Zapalenie powiek Zapalenie spojówek[3]
Zaburzenia ucha i błędnika		Głuchota	Zaburzenia słuchu
Zaburzenia serca			Tachykardia
Zaburzenia naczyniowe		Obrzęki obwodowe	Krwotok Nadciśnienie Obrzęk[3] Rozszerzenie naczyń[1,2,3] Żylaki
Zaburzenia żołądka i jelit		Wymioty Biegunka[1,3] Nudności[3] Anoreksja[1] Nieprawidłowe wyniki prób czynnościowych wątroby Zapalenie warg[2] Suchość ust[2,3] Zaparcia Wzdęcia	Zapalenie trzustki[1,3] Niewydolność wątroby Zaburzenia żołądkowo-jelitowe[1]
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Złuszczające zapalenie skóry Świąd Wysypka	Owrzodzenia skóry Łysienie[1] Przerost skóry Guzki skórne Trądzik Pocenie się Suchość skóry[2,3] Zaburzenia skóry	Surowiczy wysięk[1] Wysypka krostkowa Zmiany zapalne skóry Odbarwienia skóry[3] Zaburzenia włosów[1] Zaburzenia paznokci[1,3]
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Bóle kości Bóle stawów Bóle mięśni	Miastenia[1]
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Albuminuria[1,3] Zaburzenia czynności nerek

Klasyfikacja układów i narządów (terminologia MedDRA)	**Bardzo często**	**Często**	**Niezbyt często**
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ból Ból głowy Osłabienie	Odczyny alergiczne Zakażenie Dreszcze[1] Ból brzucha Zaburzenia stężenia hormonów[1]	Nowotwór Gorączka[1,2,3] Cellulitis Zarażenie pasożytami Zaburzenia błon śluzowych[3] Bóle pleców[1,2,3] Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych

1: odnotowano zwiększoną częstość występowania działań niepożądanych w przypadku podawania beksarotenu w dawce >300 mg/ m^2/ dzień

2: odnotowano zwiększoną częstość występowania działań niepożądanych w przypadku podawania beksarotenu w dawce 300 mg/ m^2/ dzień u pacjentów z chorobą nowotworową inną niż CTCL

3: odnotowano zwiększoną częstość występowania działań niepożądanych w przypadku podawania beksarotenu w dawce >300 mg/ m^2/ dzień (w porównaniu do podawania leku w dawce 300 mg/ m^2/ dzień u pacjentów z u pacjentów z CTCL) u pacjentów z chorobą nowotworową inną niż CTCL

Dodatkowe działania niepożądaneobserwowane podczas stosowania w dawkach i wskazaniach innych niż zalecane (tzn. zastosowanie w CTCL dawki początkowej >300 mg/m^2/dobę, lub inne niż CTCL wskazania w raku):

Ostatnio zaobserwowane działania niepożądane
Siniaki, wybroczyny, nieprawidłowe białe krwinki, zmniejszenie aktywności tomboplastyny, nieprawidłowe erytrocyty, odwodnienie, zwiększenie stężenia gonadotropowego hormonu luteinizującego, zmniejszenie masy ciała, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej, zwiększenie aktywności lipazy, hiperkalcemia, migrena, zapalenie nerwów obwodowych, parestezja, nadciśnienie, dezorientacja, lęk, chwiejność emocjonalna, senność, zmniejszone libido, nerwowość, kurza ślepota, oczopląs, zaburzenia łzawienia, szumy uszne, zaburzenia smaku, bóle klatki piersiowej, arytmia, zaburzenia naczyń obwodowych, uogólniony obrzęk, krwioplucie, duszności, nasilony kaszel, zapalenie zatok, zapalenie gardła, dysfagia, owrzodzenie ust, kandydoza jamy ustnej, zapalenie jamy ustnej, niestrawność, pragnienie, anomalie stolca, odbijanie się, wysypka pęcherzykowa, wysypka grudkowo-plamkowa, skurcze nóg, krwiomocz, zespół grypowy, ból miednicy, oraz przykry zapach ciała.

Odnotowano również następujące pojedyncze przypadki: zahamowanie czynności szpiku kostnego, zmniejszenie stężenia protrombiny, zmniejszenie stężenia gonadotropowego hormonu luteinizującego, zwiększenie aktywności amylazy, hiponatremia, hipokaliemia, hiperuricemia, hipocholesterolemia, hipolipemii, hipomagnezemia, zaburzenia chodu, osłupienie, parestezja okołoustna, zaburzenia myślenia, ból oczu, hipowolemia, krwiak podtwardówkowy, zastoinowa niewydolność serca, uczucie bicia serca, krwawienia z nosa, anomalia naczyń, zaburzenie naczyń, bladość, zapalenie płuc, zaburzenie oddychania, zaburzenie płuc, zaburzenie opłucnej, zapalenie pęcherzyka żółciowego, uszkodzenie wątroby, żółtaczka, żółtaczka zastoinowa, smołowate stolce, wymioty, kurcz krtani, bolesne parcie na mocz, nieżyt nosa, zwiększony apetyt, zapalenie dziąseł, półpasiec, łuszczyca, czyraczność, kontaktowe zapalenie skóry, łojotok, liszajowate zapalenie skóry, zapalenie stawów, zaburzenie stawu, zatrzymanie moczu, utrudnione oddawanie moczu, wielomocz, moczenie nocne, impotencja, anomalia moczu, powiększenie piersi, rak,

nadwrażliwość na światło, obrzęk twarzy, złe samopoczucie, infekcja wirusowa, powiększenia brzucha.

Większość działań niepożądanych odnotowano ze zwiększoną częstością przy dawkach większych niż 300 mg/m^2 pc./dobę. Na ogół ustępowały one bez następstw po obniżeniu dawki lub odstawieniu leku. Jednak wśród wszystkich badanych 810 chorych, włączając pacjentów bez choroby nowotworowej leczonych beksarotenem, wystąpiły trzy poważne działania niepożądane z zejściem śmiertelnym (ostre zapalenie trzustki, krwiak podtwardówkowy i niewydolność wątroby). Wśród tych przypadków jedynie niewydolność wątroby, uznana później za niezwiązaną ze stosowaniem beksarotenu, wystąpiła u pacjenta z CTCL.

Niedoczynność tarczycy zazwyczaj pojawia się po 4-8 tygodniach od rozpoczęcia leczenia. Może być bezobjawowa i reagować na leczenie tyroksyną, oraz ustępować po odstawieniu leku.

Beksaroten ma odmienny zakres działań niepożądanych niż inne doustne lekami retynoidowe, nie działające selektywnie przez receptor retynoidowy (ang. RXR). Z powodu wiązania się głównie z receptorem RXR, mniej prawdopodobna jest toksyczność beksarotenu w stosunku do błon śluzowych i skóry, włosów i paznokci oraz bóle stawów i mięśni, które są często opisywane w przypadku środków wiążących się z receptorem kwasu retynowego (ang. RAR).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwemkrajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania Targretin. W każdym przypadku przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe, w zależności od objawów podmiotowych i przedmiotowych stwierdzanych u pacjenta.

W badaniach klinicznych stosowano dawki beksarotenu do 1000 mg/m^2 pc./dobę bez objawów ostrego zatrucia. Pojedyncze dawki, np. 1500 mg/kg mc. (9000 mg/m^2 pc.) i 720 mg/kg mc. (14400 mg/m^2 pc.), podawane odpowiednio szczurom i psom, były tolerowane bez znaczącej toksyczności.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne środki przeciwnowotworowe, kod ATC: L01XF03

Mechanizm działania

Beksaroten jest związkiem syntetycznym, którego aktywność biologiczna wynika ze zdolności do selektywnego wiązania i aktywacji trzech receptorów RXR: α, β i γ. W wyniku aktywacji receptory funkcjonują jako czynniki transkrypcyjne regulujące szereg procesów takich jak: różnicowanie i namnażanie komórek, apoptoza, wrażliwość na insulinę. Receptory RXR tworzą heterodimery z różnymi ligandami istotnymi dla funkcji i fizjologii komórki, co wskazuje, że biologiczna aktywność beksarotenu jest bardziej różnorodna niż związków aktywujących receptory RAR. *In vitro* beksaroten hamuje wzrost nowotworowych linii komórkowych wywodzących się z komórek krwiotwórczych i złuszczających się. *In vivo* beksaroten powoduje

cofanie się zmian nowotworowych w niektórych modelach zwierzęcych i zapobiega powstawaniu nowotworów w innych. Jednak nie jest znany dokładny mechanizm działania beksarotenu w leczeniu chłoniaka skórnego T-komórkowego (ang. CTLC).

Skuteczność kliniczna

Kapsułki beksarotenu oceniano w badaniach klinicznych; 193 pacjentów z CTLC, z których 93 było w zaawansowanym stadium choroby opornej na leczenie układowe. Spośród 61 chorych otrzymujących lek w dawce początkowej 300 mg/m^2 pc./dobę, całkowita odpowiedź na leczenie, wyznaczona na podstawie ogólnej oceny lekarskiej, wynosiła 51% (31/61), z całkowitym ustąpieniem objawów u 3%. Odpowiedź na leczenie określano także na podstawie łącznej oceny pięciu objawów klinicznych (pole powierzchni, rumień, uniesienie zmian, łuszczenie i hipo- lub hiperpigmentacja), uwzględniając również wszystkie objawy choroby nie dotyczące skóry. Stosując tę metodę oceny, poprawę stwierdzono u 31% chorych (19/61), natomiast u 7% (4/61) – całkowite ustąpienie objawów klinicznych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Zależność wchłaniania od dawki: farmakokinetyka miała charakter liniowy do dawki 650 mg/m^2 pc. Wartości końcowego okresu półtrwania eliminacji na ogół wynosiły od jednej do trzech godzin.
W następstwie powtarzanego podania dawki dziennej w zakresie ≥ 230 mg/m^2 pc., wartości C_{max} i AUC u niektórych pacjentów były mniejsze niż analogiczne wartości przy podaniu jednorazowym. Nie obserwowano oznak wydłużonej kumulacji. Przy zalecanej dziennej dawce początkowej (300 mg/m^2 pc.), parametry farmakokinetyczne w przypadku jednorazowego i powtarzanego podania beksarotenu były podobne.

Dystrybucja

Wiązanie z białkami i dystrybucja: beksaroten jest w znacznym stopniu (>99%) wiązany z białkami osocza. Nie zbadano wychwytu beksarotenu przez organy lub tkanki.

Metabolizm

Metabolizm: do metabolitów beksarotenu występujących w osoczu należą 6- i 7-hydroksy-beksaroten oraz 6- i 7-okso-beksaroten. Badania *in vitro* sugerują, że na szlaku metabolicznym następuje glukuronizacja oraz że cytochromu P450 3A4 jest głównym izozymem cytochromu P450 odpowiedzialnym za tworzenie utlenowanych metabolitów. W oparciu o zdolność do wiązania *in vitro* i profil aktywacji przez metabolity receptora retynoidowego oraz o względną zawartość poszczególnych metabolitów w osoczu można stwierdzić, że metabolity mają mały wpływ na profil farmakologiczny aktywacji receptora retynoidowego przez beksaroten.

Eliminacja

Wydalanie: beksaroten ani jego metabolity nie są wydalane w moczu w znaczących ilościach. Szacunkowa wartość klirensu nerkowego wynosi mniej niż 1 ml/minutę. Wydalanie nerkowe nie stanowi istotnego szlaku eliminacji beksarotenu.

Farmakokinetyka u pacjentów należących do grup specjalnych
*Wiek:*w oparciu o analizę populacyjnądanych farmakokinetycznychpochodzących z grupy232 pacjentów w wieku ≥ 65 lat oraz 343 pacjentów w wieku < 65 lat, stwierdzono, że wiek nie ma statystycznie istotnego wpływu na farmakokinetykę beksarotenu.

*Masa ciała i płeć:*w oparciu o analizę populacyjnądanych farmakokinetycznychpochodzących z grupy 614 pacjentów o masie ciała w zakresie od 26 do 145 kg stwierdzono, że pozorny klirens beksarotenu wzrasta raz ze wzrastającą masą ciała. Płeć nie ma statystycznie istotnego wpływu na farmakokinetykę beksarotenu.

*Rasa:*w oparciu o analizę populacyjnądanych farmakokinetycznychpochodzących z grupy 540 pacjentów rasy kaukaskiej oraz 44 pacjentów rasy czarnej stwierdzono, że farmakokinetyka beksarotenu jest podobna u osób należących do rasy czarnej i kaukaskiej. Brak wystarczających danych, aby ocenić potencjalne różnice w farmakokinetyce beksarotenu u osób należących do innych ras.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Beksaroten nie jest genotoksyczny. Nie prowadzono badań działania rakotwórczego. Nie prowadzono badań wpływu na płodność, jednak w przypadku niedojrzałych płciowo samców psów obserwowano odwracalną aspermatogenezę (badanie 28-dniowe) i zwyrodnienie jąder (badanie 91-dniowe). Gdy stosowano preparat u dojrzałych płciowo psów przez okres sześciu miesięcy, nie obserwowano żadnego wpływu na jądra. Nie można wykluczyć wpływu na płodność. Beksaroten, podobnie jak większość retynoidów, ma własności teratogenne i embriotoksyczne u gatunków zwierząt poddanych badaniom, po narażeniach układowych osiąganych w warunkach klinicznych u ludzi. U szczurów i psów, którym podawano beksaroten, wystąpiły przypadki nieodwracalnej zaćmy obejmującej tylny obszar soczewki po narażeniach układowych, które są osiągane w warunkach klinicznych u ludzi. Wystąpiły przypadki nieodwracalnej zaćmy obejmującej tylny obszar soczewki po narażeniach układowych, które są osiągane w warunkach klinicznych u ludzi. Nie jest znana etiologia tego zjawiska. Nie można wykluczyć, że powstawanie zaćmy u ludzi jest działaniem niepożądanym w czasie długotrwałego leczenia beksarotenem.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki:
makrogol
polisorbat
powidon
butylohydroksyanizol

Otoczka kapsułki:
żelatyna
mieszanina specjalnego sorbitolu z glicerolem (glicerol, sorbitol, bezwodniki sorbitolu (1,4-sorbitan), mannitol, woda)
tytanu dwutlenek (E171)
farba drukarska (alkohol SDA 35A (etanol i octan etylu), glikol propylenowy (E1520), żelaza tlenek
czarny (E172), poliwinylu octanu ftalan, woda oczyszczona, alkohol izopropylowy, makrogol 400, amonu wodorotlenek 28%)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30 °C.
Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z polietylenu o dużej gęstości z zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci, zawierająca 100 kapsułek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Brak specjalnychwymagań dotyczących usuwania.
Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/178/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTUI DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29 marca 2001
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24 kwietnia 2006.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu.

ANEKS II

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii
Creapharm Industry
29 rue Leon Faucher
51100 Reims
Francja

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania(patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć okresowe raporty obezpieczeństwie stosowania tego produktu zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Nie dotyczy.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIE KARTONOWE ORAZ OZNAKOWANIE BUTELKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Targretin 75 mg kapsułki miękkie
Beksaroten

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna kapsułka zawiera 75 mg beksarotenu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera sorbitol. W celu uzyskania dalszych informacji patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

100 kapsułek miękkich

5. SPOSÓB I DROGAPODANIA

Podanie doustne
Połykać w całości
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30 °C.

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERPOZWOLENIANA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/178/001

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Targretin 75 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

TARGRETIN 75 mg kapsułki miękkie
Beksaroten

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Targretin i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Targretin
3. Jak stosować lek Targretin
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Targretin
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Targretin i w jakim celu się go stosuje

Substancja czynna leku Targretin, beksaroten, należy do grupy leków zwanych retynoidami, które są pochodnymi witaminy A.

Kapsułki Targretin są wskazane do leczenia zmian skórnych w zaawansowanym stadium chłoniaka skórnego T-komórkowego (ang. Cutaneous T-cell lymphoma = CTCL), jeśli ta choroba nie poddawała się leczeniu innymi sposobami. CTCL to stan, w którym limfocyty T – komórki układu limfatycznego – zmieniają się w nowotworowe i powodują zmiany skórne.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Targretin

Kiedy nie przyjmować leku Targretin:

- jeśli pacjent ma uczuleniena beksaroten lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli pacjentka jest w ciąży, karmi piersią, lub jeśli może zajść w ciążę, a nie stosuje skutecznych środków zapobiegania ciąży.
- jeśli pacjent chorował na zapalenie trzustki, nie leczy zwiększonego stężenia lipidów (tłuszczów we krwi) (zwiększone stężenie cholesterolu lub trójglicerydów), ma nadmiar witaminy A w organizmie, nie leczoną chorobę tarczycy, niewydolność wątroby, bądź utrzymujące się zakażenie ogólnoustrojowe.

Ostrzeżenia i środki ostrożności
Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Targretin należy omówić to z lekarzem
- jeśli u pacjenta stwierdzono nadwrażliwość na retynoidy (pochodne witaminy A); występuje schorzenie wątroby, wysokie stężenie lipidów we krwi, pacjent przyjmuje leki,

które mogą spowodować wysokie stężenie lipidów we krwi; jeśli pacjent ma nieleczoną cukrzycę (diabetes mellitus), chorobę pęcherzyka żółciowego lub dróg moczowych; oraz w przypadku spożywania nadmiernych ilości alkoholu;
- jeśli u pacjenta kiedykolwiek występowały jakiekolwiek problemy ze zdrowiem psychicznym, w tym depresja, skłonności do agresji lub zmiany nastroju. Jest to spowodowane tym, że lek Targretin może wpływać na nastrój pacjenta.

Może zajść konieczność oznaczenia stężenia lipidów we krwi na czczo, przed rozpoczęciem leczenia, następnie co tydzień, a później co miesiąc w trakcie przyjmowania leku.

Przed rozpoczęciem leczenia zostaną wykonane i będą powtarzane podczas leczenia badania krwi w celu oceny pracy wątroby i tarczycy oraz oznaczenia liczby czerwonych i białych krwinek.

Jeśli podczas stosowania tego leku u pacjenta wystąpią zaburzenia wzroku, będzie konieczne okresowe wykonywanie badań oczu.

Na tyle, na ile to możliwe, należy unikać światła słonecznego i światła pochodzącego z lamp opalających.

W trakcie leczenia nie spożywać w lekach i odżywkach więcej niż 15 000 jednostek międzynarodowych witaminy A na dobę.

Problemy ze zdrowiem psychicznym
Pacjent może zauważyć pewne zmiany swojego nastroju i zachowania, dlatego bardzo ważne jest, aby poinformował przyjaciół i rodzinę, że ten lek może wpływać na nastrój i zachowanie. Osoby te mogą zauważyć te zmiany i pomóc pacjentowi zidentyfikować wszelkie problemy, o których powinien porozmawiać z lekarzem.

Dzieci i młodzież
Kapsułek Targretin nie należy stosować u dzieci i młodzieży.

Targretin a inne leki
Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, takich jak
- ketokonazol i itrakonazol (stosowane w zakażeniach grzybiczych),
- erytromycyna, klarytromycyna i ryfampicyna (stosowane w zakażeniach bakteryjnych),
- fenytoina i fenobarbital (stosowane w napadach padaczkowych),
- gemfibrozyl (obniżający wysokie stężenie tłuszczów we krwi, takich jak triglicerydy i cholesterol),
- uzupełnienie witaminy A, inhibitory proteaz (stosowane w zakażeniach wirusowych),
- tamoksyfen (stosowany w leczeniu niektórych typów raka),
- deksametazon (stosowany w stanach zapalnych),
- insulina, leki zwiększające wydzielanie insuliny, lub leki uwrażliwiające na działanie insuliny (stosowane w leczeniu cukrzycy).

Jest to istotne, ponieważ równoczesne stosowanie więcej niż jednego leku może wzmocnić lub osłabić działanie każdego z leków.

Stosowanie leku Targretin z jedzeniem i piciem
Targretin należy zażywać do posiłku (patrz punkt 3). Jeśli pacjent regularnie spożywa grejpfruty lub sok z grejpfrutów, należy poradzić się lekarza, ponieważ owoce te mogą zmienić reakcję organizmu na leczenie lekiem Targretin.

Ciąża i karmienie piersią
Targretin może spowodować uszkodzenie rozwijającego się płodu. NIE STOSOWAĆ leku Targretin, jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią. W ciąży i w okresie karmienia piersią lub gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży, lub gdy planuje ciążę, przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza.

Jeśli pacjentka jest zdolna zajść w ciążę, powinna wykonać test ciążowy na jeden tydzień przed rozpoczęciem leczenia, w celu potwierdzenia braku ciąży. Należy stale stosować skuteczne sposoby antykoncepcji (zapobiegania ciąży), począwszy od jednego miesiąca przed rozpoczęciem leczenia, aż do jednego miesiąca po zakończeniu zażywania leku Targretin. Zaleca się równoczesne stosowanie dwóch pewnych środków antykoncepcyjnych. W przypadku zażywania hormonalnych środków antykoncepcyjnych, np. tzw. pigułek antykoncepcyjnych, należy poradzić się w tej sprawie lekarza.

W przypadku pacjentów płci męskiej, jeśli partnerka jest w ciąży lub jest zdolna zajść w ciążę, należy podczas stosunku seksualnego stosować prezerwatywę w okresie przyjmowania beksarotenu oraz co najmniej jeden miesiąc po zażyciu ostatniej dawki.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
Nie jest znany wpływ leku Targretin na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania maszyn. Jeśli w trakcie leczenia występują zawroty głowy lub zaburzenia widzenia, nie wolno prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

Lek Targretin zawiera sorbitol i butylhydroksyanizol
Targretin zawiera niewielkie ilości sorbitolu (rodzaju cukru).
Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.
Butylohydroksyanizol może powodowaćpodrażnienie błon śluzowych, dlatego kapsułek nie wolno rozgryzać, lecz należy je połykać w całości.

3. Jak przyjmować lek Targretin

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Właściwa dla pacjenta dawka zostanie ustalona przez lekarza.
Zalecana dawka tozazwyczaj 4 do 10 kapsułek do przyjęcia raz na dobę. Przepisaną liczbę kapsułek należy przyjmować o tej samej porze każdego dnia do posiłku. Kapsułki można przyjmować bezpośrednio przed posiłkiem, podczas posiłku lub zaraz po posiłku, według uznania. Kapsułki należy połykać w całości, nie rozgryzać.

Jak długo przyjmować lek Targretin
Chociaż u niektórych pacjentów poprawa następuje w przeciągu pierwszych kilku tygodni, jednak u większości pacjentów potrzeba kilku miesięcy lub więcej, aby osiągnąć poprawę.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Targretin
W przypadku przyjęcia większej niż zalecana dawki leku Targretin należy skontaktować się z lekarzem.

Pominięcie przyjęcia leku Targretin
W przypadku pominięcia jednej dawki, dzienną dawkę należy przyjąć do kolejnego posiłku tego samego dnia, a kolejną dawkę jak zwykle następnego dnia. Nie należy stosować dawki podwójnej w ciągu jednego dnia, w celu uzupełnienia pominiętej dawki z poprzedniego dnia.

Przerwanie przyjmowania leku Targretin
Lekarz prowadzący powinien ustalić, jak długo należy przyjmować lek Targretin oraz kiedy należy przerwać leczenie. Nie należy przerywać stosowania leku, dopóki lekarz nie zaleci aby to zrobić.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Wszelkie pogorszenia stanu pacjenta podczas przyjmowania leku Targretin należy zgłosić lekarzowi tak szybko jak jest to możliwe. Czasami istnieje konieczność dopasowania dawki lub przerwania leczenia. Należy poradzić się lekarza odnośnie dalszego postępowania.

Następujące działania niepożądane opisano u pacjentów z CTCL, leczonych zalecaną wstępną dawką kapsułek.

Bardzo często (mogą występować częściej niż u 1 na 10 leczonych pacjentów):
Mała liczba krwinek białych
Zmniejszenie stężenia hormonów tarczycy
Podwyższenie lipidów we krwi (triglicerydy i cholesterol)
Odczyny skórne (świąd, zaczerwienienie, podrażnienie, złuszczanie)
Bóle głowy, znużenie, ból

Często (mogą występować u nie więcej niż 1 na 10 leczonych pacjentów):
Mała liczba krwinek czerwonych, powiększenie węzłów chłonnych, postęp choroby (chłoniaka)
Zaburzenia tarczycy
Podwyższenie enzymów wątrobowych, zaburzenia czynności nerek, niskie stężenie białka we krwi, zwiększenie masy ciała
Bezsenność, zawroty głowy, obniżone czucie skórne
Suchość oczu, głuchota, nietypowe odczucia w oku, w tym: podrażnienie i uczucie ciężkości
Obrzęk nóg i ramion
Nudności, biegunka, suchość w ustach, suchość warg, utrata apetytu, zaparcia, wzdęcia, nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby, wymioty
Suchość skóry, zaburzenia skóry, utrata włosów, owrzodzenia skóry, trądzik, zgrubienie skóry, zmiany guzkowate na skórze, wzmożona potliwość
Bóle stawowe, bóle kości, bóle mięśniowe
Dreszcze, ból brzucha, reakcje alergiczne, zakażenie

Niezbyt często (mogą występować u nie więcej niż 1 na 100 leczonych pacjentów):
Zaburzenia krwi, eozynofilia, leukocytoza, limfocytoza, plamica, zwiększenie i zmniejszenie liczby płytek krwi
Nadczynność tarczycy
Podwyższone stężenie bilirubiny we krwi, zaburzenie czynności nerek, dna moczanowa, obniżony cholesterol HDL
Pobudzenie, zaburzenia równowagi, depresja, przeczulica skóry na dotyk, zaburzenia czucia, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
Zaburzenia widzenia, niewyraźne widzenie, zapalenie powiek, zaćma, zapalenie białkówki oka, uszkodzenie rogówki oka, zaburzenia ucha, ubytki w polu widzenia

Obrzęk, krwawienie, podwyższone ciśnienie krwi, zwiększona częstość akcji serca, widoczne poszerzenia żył, rozszerzenie naczyń krwionośnych
Zaburzenia żołądkowo jelitowe, niewydolność wątroby, zapalenie trzustki
Zmiany we włosach, opryszczka, łamliwość paznokci, krostowata wysypka, surowiczy wyciek, odbarwienia skóry
Osłabienie mięśni
Obecność białka w moczu, zaburzenia czynności nerek
Bóle pleców, zakażenie skóry, gorączka, zarażenie pasożytami, nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych, zaburzenia błon śluzowych, guz

Rzadkimi, śmiertelnymi działaniami niepożądanymi są ostre zapalenie trzustki, wylew krwi do mózgu, i niewydolność wątroby.

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania" wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Targretin

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie.Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30 °C. Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę,jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Targretin

Każda kapsułka leku Targretin zawiera 75 mg beksarotenu jako substancji czynnej. Pozostałe składniki zawartości kapsułki to: makrogol, polisorbat, powidon i butylohydroksyanizol.

Otoczka kapsułki składa się z: żelatyny, mieszaniny specjalnego sorbitolu z glicerolem (glicerol, sorbitol, bezwodniki sorbitolu (1,4-sorbitan), mannitol, woda), dwutlenku tytanu (E171), tuszu do nadruku (alkohol SDA 35A (etanol i octan etylu), glikol propylenowy (E1520), żelazatlenek czarny (E172), poliwinylu octanu ftalan, woda oczyszczona, alkohol izopropylowy, makrogol 400, amonu wodorotlenek 28%).

Jak wygląda lek Targretin i co zawiera opakowanie

Targretin dostępny jest w postaci miękkich kapsułek podawanych doustnie, znajdujących się w białej plastykowej butelce zawierającej 100 kapsułek.

Podmiot odpowiedzialny
H.A.C. Pharma
Péricentre 2
43 Avenue de la Côte de Nacre
14000 Caen
Francja

Wytwórca
Creapharm Industry
29 rue Leon Faucher
51100 Reims
Francja

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

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

Luxembourg/Luxemburg
H.A.C. Pharma
contact-targretin@hacpharma.com

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Κύπρος
APPIANI ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε
Τηλ: + 30 210 668 3000
(Ελλάδα)

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

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

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

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

Suomi/Finland
H.A.C. Pharma
contact-targretin@hacpharma.com

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji
Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu