

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka miękka

Kapsułki barwy kremowej, zawierające płynną zawiesinę, z nadrukiem "Targretin".

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Kapsułki Targretin są wskazane do leczenia zmian skórnych w zaawansowanym stadium chłoniaka skórniego T-komórkowego (ang. Cutaneous T-cell lymphoma = CTCL), u 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. Zalecana dawka początkowa to 300 mg/m² pc./dobę. Kapsułki Targretin należy przyjmować doustnie, w jednej dawce dobowej, do posiłku (patrz 4.5). Obliczenie dawki początkowej zgodnie z polem powierzchni ciała wykonuje się następująco:

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/m² pc./dobę można zmniejszyć do 200 mg/m² pc./dobę, a następnie do 100 mg/m² 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/m² pc./dobę. Dla dawek powyżej 650 mg/m² 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.

Stosowanie u dzieci i młodzieży: brak danych klinicznych dotyczących bezpieczeństwa oraz skuteczności stosowania beksarotenu u dzieci (w wieku poniżej 18 lat). Do czasu uzyskania dalszych danych ten produkt nie powinien być stosowany w populacji pediatrycznej.

Stosowanie u osób 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.

Niewydolność nerek: 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.

4.3 Przeciwwskazania

Stwierdzona nadwrażliwość na beksaroten lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

Ciąża i laktacja

Kobiety płodne nie stosujące skutecznych metod zapobiegania ciąży

Przebyte zapalenie trzustki

Nieleczona hipercholesterolemia

Nieleczona hipertrójglicydemia

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 przegryzać, 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/m² pc./dobę do 200 mg/m² pc./dobę, a nawet do 100 mg/m² 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 (patrz 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, nieleczone 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 przerwaniu 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 [T₄]) 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.

Zmętnienia soczewki: w przebiegu 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: z powodu istnienia związku między beksarotenem a witaminą A zaleca się ograniczenie uzupełniania witaminy A do $\leq 15\,000$ 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 sulfonilomocznika) lub zwiększające wrażliwość na insulinę (np. tiazolidynodiony). W oparciu o poznane mechanizmy działania, beksaroten może potencjalnie wzmacniać 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 beksarotenenem 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.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych substancji na beksaroten: nie wykonano formalnych badań w celu oceny interakcji leków z beksarotenenem. Z powodu oksydacyjnego szlaku metabolicznego beksarotenu poprzez układ cytochromu P450 3A4 (CYP3A4), równoczesne stosowanie innych substratów CYP3A4, takich jak: ketokonazol, itraconazol, inhibitory proteaz, klarytromycyna i erytromycyna, może teoretycznie prowadzić do podwyższenia stężenia beksarotenu w osoczu. Ponadto, równoczesne podawanie z beksarotenenem 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 różowego).

Analiza populacyjna stężenia beksarotenu w osoczu pacjentów z CTCL wykazała, 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 beksarotenenem.

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/m² 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 4.4 i 4.6).

Interakcje z testami laboratoryjnymi: w przebiegu terapii beksarotenenem 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 Ciąża i laktacja

Ciąża: brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania beksarotenu u kobiet w ciąży. Badania wykonane na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję. Na podstawie porównania ekspozycji zwierząt i ludzi na beksaroten nie wykazano marginesu bezpieczeństwa dla działania teratogennego u ludzi. (patrz 5.3). Nie stosować beksarotenu u kobiet w ciąży (patrz 4.3).

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

Kobiety w okresie 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 skuteczne środki antykoncepcyjne 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 4.5). Jeśli u pacjentki planowana jest terapia beksaroteniem 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.

Laktacja: brak informacji na temat przenikania beksarotenu do mleka kobiecego. Beksarotenu nie wolno stosować u matek karmiących.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Jednak u pacjentów zażywających 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

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%), złuszczone zapalenie skóry (15%) oraz ból (12%).

Następujące działania niepożądane leku odnotowano w badaniu klinicznym u chorych z CTCL (N=109), otrzymujących lek w zalecanej dawce początkowej 300 mg/m² pc./dobę. Częstość działań niepożądanych sklasyfikowano jako bardzo częste (>1/10), częste (>1/100, <1/10), niezbyt częste (>1/1000, <1/100), rzadkie (>1/10000, <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.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo często:	leukopenia
Często:	reakcja przypominająca chłoniaka, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, niedokrwistość niedobarwliwa ^{1,2,3} .
Niezbyt często:	zaburzenia składu krwi, plamica, zaburzenia układu krzepnięcia, przedłużony czas krzepnięcia ^{2,3} , niedokrwistość ¹ , trombocytopenia ³ , trombocytoza, eozynofilia ¹ , leukocytoza ² , limfocytoza.

Zaburzenia endokrynologiczne

Bardzo często: niedoczynność tarczycy
Często: zaburzenia tarczycy
Niezbyt często: nadczynność tarczycy

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo często: hiperlipidemia, hipercholesterolemia
Często: zwiększenie masy ciała, podwyższenie AspAT, podwyższenie AlAT, podwyższenie dehydrogenazy mleczanowej, podwyższenie kreatyniny, hipoproteinemia
Niezbyt często: dna moczanowa, bilirubinemia^{1,3}, podwyższony azot mocznika we krwi¹, obniżenie lipoprotein o wysokiej gęstości (ang. HDL)

Zaburzenia układu nerwowego

Często: zawroty głowy, obniżenie czucia dotyku, bezsenność
Niezbyt często: ataksja, neuropatia, pobudzenie, przeczulica, depresja^{1,2,3}, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego

Zaburzenia oka

Często: suchość oczu, zaburzenia widzenia
Niezbyt często: szczególnie rodzaj zaćmy^{1,2,3}, niedowidzenie³, ubytki pola widzenia, uszkodzenie rogówki, zaburzenia wzroku^{1,2,3}, zapalenie powiek, zapalenie spojówek³

Zaburzenia ucha i błędnika

Często: głuchota
Niezbyt często: zaburzenia słuchu

Zaburzenia serca

Niezbyt często: częstoskurcz

Zaburzenia naczyniowe

Często: obrzęki obwodowe
Niezbyt często: krwotok, nadciśnienie, obrzęk³, rozszerzenie naczyń^{1,2,3}, żylaki

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: wymioty, biegunka^{1,3}, nudności³, anoreksja¹, nieprawidłowe wyniki prób czynnościowych wątroby, zapalenie warg², suchość ust^{2,3}, zaparcia, wzdęcia
Niezbyt często: zapalenie trzustki^{1,3}, niewydolność wątroby, zaburzenia żołądkowo-jelitowe¹

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo często: złuszczone zapalenie skóry, świąd, wysypka,
Często: owrzodzenia skóry, łysienie¹, przerost skóry, guzki skórne, trądzik, pocenie się, suchość skóry^{2,3}, zaburzenia skóry
Niezbyt często: surowiczy wysięk¹, wysypka krostkowa, zmiany zapalne skóry, odbarwienia skóry³, zaburzenia włosów¹, zaburzenia paznokci^{1,3}

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: bóle kości, bóle stawów, bóle mięśni
Niezbyt często: miastenia¹

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często: albuminuria^{1,3}, zaburzenia czynności nerek

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: ból, ból głowy, osłabienie,
Często: odczyny alergiczne, zakażenie, dreszcze¹, ból brzucha, zaburzenia stężenia hormonów¹

Niezbyt często: nowotwór, gorączka^{1,2,3}, cellulitis, zarażenie pasożytami, zaburzenia błon śluzowych³, bóle pleców^{1,2,3}, nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych

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

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

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

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

Ostatnio zaobserwowane działania niepożądane: siniaki, wybroczyny, nieprawidłowe białe krwinki, zmniejszenie aktywności tromboplastyny, 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 ślepotą, oczopląs, zaburzenia łzawienia, szumy uszne, zaburzenia smaku, bóle klatki piersiowej, arytmia, zaburzenia naczyń obwodowych, uogólniony obrzęk, krwiotłucie, 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, krwimocz, zespół grypowy, ból miednicy, oraz przykry zapach ciała.

Odnótowano 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, bladeść, zapalenie płuc, zaburzenie oddychania, zaburzenie płuc, zaburzenie opłucnej, zapalenie pęcherzyka żółciowego, uszkodzenie wątroby, żółtaczką, żółtaczką zastoinową, smołowate stolce, wymioty, kurcz krtani, bolesne parcie na mocz, nieżyt nosa, zwiększony apetyt, zapalenie dziąseł, półpasiec, łuszczyca, czyrączność, 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 $300 \text{ mg/m}^2 \text{ pc./dobę}$. 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).

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/m² pc./dobę bez objawów ostrego zatrucia. Pojedyncze dawki, np. 1500 mg/kg mc. (9000 mg/m² pc.) i 720 mg/kg mc. (14400 mg/m² 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: L01XX25

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 złuszczaających 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 skórno T-komórkowego (ang. CTCL).

Kapsułki beksarotenu oceniano w badaniach klinicznych; 193 pacjentów z CTCL, z których 93 było w zaawansowanym stadium choroby odpornej na leczenie układowe. Spośród 61 chorych otrzymujących lek w dawce początkowej 300 mg/m² 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

Zależność wchłaniania od dawki: farmakokinetyka miała charakter liniowy do dawki 650 mg/m² pc. Wartości końcowego okresu półtrwania eliminacji na ogół wynosiły od jednej do trzech godzin. W następstwie powtarzanego podania dawki dziennej w zakresie ≥ 230 mg/m² 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/m² pc.), parametry farmakokinetyczne w przypadku jednorazowego i powtarzanego podania beksarotenu były podobne.

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

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.

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działanie rakotwórcze, mutagenność, upośledzenie płodności: 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 beksaroteniem.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki:

makrogol
polisorbat
powidon
butylohydroksyanizol

Otoczka kapsułki:

żelatyna
mieszanka 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 przy przechowywaniu

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 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Eisai Ltd.
European Knowledge Centre
Mosquito Way
Hatfield
Hertfordshire
AL10 9SN
Wielka Brytania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/178/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29 marca 2001 r.
Data ostatniego przedłużenia: 29 marca 2006 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

A WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Eisai Manufacturing Limited
European Knowledge Centre
Mosquito Way
Hatfield
Hertfordshire
AL10 9SN
Wielka Brytania

B WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

• KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na podstawie zastrzeżonej recepty (Patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

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

Każda kapsułka zawiera także makrogol, polisorbat, powidon, butylohydroksyanizol, tytanu dwutlenek jako barwnik (E171) oraz inne składniki.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

100 kapsułek miękkich

5. SPOSÓB I DROGA (I) PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym 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

Eisai Ltd.
Mosquito Way
Hatfield
Hertfordshire
AL10 9SN
Wielka Brytania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/178/001

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

B. ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

TARGRETIN 75 mg kapsułki miękkie Beksaroten

NALEŻY ZAPOZNAĆ SIĘ Z TREŚCIĄ ULOTKI PRZED ZAŻYCIEM LEKU.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

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 zażywać lek Targretin
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Targretin
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK TARGRETIN I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Substancja czynna leku Targretin, beksaroten, należy on do grupy leków zwanych retynoidami, które są pochodnymi witaminy A. Kapsułki Targretin są wskazane do leczenia zmian skórnych w zaawansowanym stadium chłoniaka skórno 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 zażywać leku Targretin

- jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na beksaroten lub którykolwiek z pozostałych składników
- 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.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Targretin

- 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 występuje któraś z tych okoliczności, należy poinformować lekarza prowadzącego.

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.

Kapsułek Targretin nie należy stosować u dzieci i młodzieży.

Stosowanie leku Targretin z innymi lekami

Przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować lekarza prowadzącego o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach (nawet tych, które wydawane są bez recepty), 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) oraz deksametazon (stosowany w stanach zapalnych). Jest to istotne, ponieważ równoczesne stosowanie więcej niż jednego leku może wzmocnić lub osłabić działanie każdego z leków.

Zażywanie leku Targretin z jedzeniem i piciem

Targretin należy zażywać do posiłku. 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. Jeśli pacjentka jest w ciąży, zamierza zajść w ciążę lub karmi piersią, powinna zasięgnąć dodatkowej informacji u 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 obsługa maszyn

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

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Targretin

Składnikiem leku Targretin jest butylohydroksyanizol — substancja drażniąca błony śluzowe, dlatego kapsułek nie wolno przegryzać, lecz należy je połykać w całości.

3. JAK ZAŻYWAĆ LEK TARGRETIN

Lek Targretin należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. Właściwa dla pacjenta dawka zostanie ustalona przez lekarza; zwykle jest to od 4 do 10 kapsułek do zażycia raz na dobę. Przepisaną liczbę kapsułek należy zażywać o tej samej porze każdego dnia do posiłku. Kapsułki można zażywać bezpośrednio przed posiłkiem, podczas posiłku lub zaraz po posiłku, według uznania. Kapsułki należy połykać w całości, nie żuć.

Jak długo zażywać lek Targretin

Nie przerywać stosowania leku, jeśli nie zalecił tego lekarz. Chociaż u niektórych pacjentów poprawa następuje w przeciągu pierwszych kilku tygodni, jednak u większości pacjentów potrzeba kilku miesięcy lub więcej, aby osiągnąć poprawę.

Zażycie większej niż zalecana dawki leku Targretin

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

Pominięcie zażycia leku Targretin

W przypadku pominięcia jednej dawki, dzienną dawkę należy zażyć do kolejnego posiłku tego samego dnia, a kolejną dawkę jak zwykle następnego dnia. Nie należy stosować dawki podwójnej w jednym dniu, w celu uzupełnienia pominiętej dawki z poprzedniego dnia.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, lek Targretin 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 u więcej niż 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, złuszczenie)
Bóle głowy, zmęczenie, ból

Często (mogą występować u mniej niż u 1 na 10, ale u więcej niż u 1 na 100 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 mniej niż u 1 na 100, ale u więcej niż u 1 na 1000 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 błonki 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

Oslabienie 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.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy poinformować lekarza lub farmaceutę.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK TARGRETIN

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

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

Nie stosować leku Targretin po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Targretin

Każda kapsułka leku Targretin zawiera 75 mg beksarotenu jako substancji czynnej. Pozostałe składniki zawartości kapsułki, to makrogol, polisorbitat, 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), żelaza tlenek 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 plastikowej butelce zawierającej 100 kapsułek.

Podmiot odpowiedzialny

Eisai Ltd.
Mosquito Way
Hatfield
Hertfordshire
AL10 9SN
Wielka Brytania

Wytwórca

Eisai Manufacturing Limited
Mosquito Way
Hatfield
Hertfordshire
AL10 9SN
Wielka Brytania

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

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A.
Tél/Tel : +32 3 820 73 73

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A.
Tél/Tel : +32 3 820 73 73

България

Eisai Ltd.
Тел.: + 359 2 810 39 96

Magyarország

Teva Magyarország Zrt
Tel: + 36 1 288 6400

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Malta

Eisai Ltd.
Tel: +44 (0)845 676 1400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 800 022 8400

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 731 402 08

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Eesti

Eisai Ltd.
Tel: +44 (0) 845 676 1400
(Ühendkuningriik)

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 (0)1 97007 0

Ελλάδα

Eisai Ltd.
Τηλ: + 44 (0) 845 676 1400
(Ηνωμένο Βασίλειο)

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

España

Eisai Farmacéutica, S.A.
Tel: + (34) 91 455 94 55

France

Cephalon France
Tél: +33 (0)1 49 81 81 00

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Ísland

Teva Norway AS
Sími: +47 66 77 55 90

Italia

SIGMA-TAU
Tel: +39 06 91391

Κύπρος

Eisai Ltd.
Τηλ: +44 (0) 845 676 1400
(Ηνωμένο Βασίλειο)

Latvija

Eisai Ltd.
Tel: +44 (0) 845 676 1400
(Anglija)

Lietuva

Eisai Ltd.
Tel. +44 (0) 845 676 1400
(Jungtinė Karalystė)

Portugal

Eisai Farmacêutica, Unipessoal Lda
Tel: + 351 214 875 540

România

Eisai Ltd.
Tel: +40 21 301 7469

Slovenija

Eisai Ltd.
Tel: + 386 (0) 1 426 7015

Slovenská republika

Eisai GesmbH organizační složka
Tel.: + 420 242 485 839
(Česká republika)

Suomi/Finland

Eisai AB
Puh/Tel: + 46 (0) 8 501 01 600
(Ruotsi)

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 (0) 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1 977 628 500

Data zatwierdzenia ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.