

BILAG 1
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Targretin 75 mg bløde kapsler.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver kapsel indeholder 75 mg bexaroten.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på: sorbitol

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Kapsel, blød

Offwhite kapsel påtrykt navnet "Targretin" og indeholdende en flydende opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Targretin er indiceret til behandling af hudmanifestationer hos voksne patienter med kutan T-celle lymfom (CTCL) på et fremskredet stadium, der er refraktært over for mindst én systemisk behandling.

4.2 Dosering og administration

Bexaroten-terapi bør kun indledes og fortsættes af læger med erfaring indenfor behandling af CTCL-patienter.

Dosering

Den anbefalede, indledende dosis er 300 mg/m²/dag. Beregning af indledende doser, afhængigt af kropsoverflade, er som følger:

Tabel 1 Anbefalet indledende dosering

Indledende doseringsniveau (300 mg/ m ² /dag)		Antal 75 mg Targretin-kapsler
Kropsoverflade (m ²)	Total, daglig dosis (mg/dag)	
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

Retningslinier ved ændring af dosering

Den daglige dosis på 300 mg/m²/dag kan justeres til 200 mg/m²/dag, senere til 100 mg/m²/dag. Doseringen kan også midlertidigt indstilles, såfremt toksicitet nødvendiggør dette. Når der er opnået kontrol over toksiciteten, kan doseringen forsigtigt genjusteres opad. Under behørigt, klinisk opsyn kan enkelte patienter drage nytte af doser på over 300 mg/m²/dag. Der er ikke foretaget evaluering af doser på mere end 650 mg/m²/dag for CTCL-patienters vedkommende. I kliniske forsøg doseredes bexaroten til CTCL-patienter i op til 118 uger. Behandlingen bør fortsættes, så længe patienten drager nytte af den.

Pædiatrisk population

Bexarotens kliniske sikkerhed og virkning hos børn (under 18 år) er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Ældre patienter

Ud af det samlede antal CTCL-patienter i kliniske undersøgelser var 61% 60 år eller ældre, mens 30% var 70 år eller ældre. Der observeredes ingen overordnet forskel med hensyn til sikkerhed mellem patienter på 70 år eller mere og yngre patienter. Det kan dog ikke udelukkes, at visse ældre patienter kan udvise større følsomhed over for bexaroten. Standarddoseringen bør anvendes hos ældre patienter.

Patienter med nedsat nyrefunktion

Der foreligger ingen formelle studier af patienter med nedsat nyrefunktion. Kliniske, farmakokinetiske data antyder, at renal udskillelse af bexaroten og dets metabolitter er en mindre væsentlig ekskretorisk vej for bexaroten. Hos alle evaluerede patienter var den anslåede renale clearance mindre end 1 ml/minut. I lyset af de begrænsede oplysninger bør patienter med nedsat nyrefunktion overvåges omhyggeligt under terapiforløb med bexaroten.

Administration

Oral anvendelse.

Targretin-kapsler skal tages som en enkelt oral, daglig dosis i forbindelse med et måltid. Kapslen må ikke tygges.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Graviditet og amning

Fødedygtige kvinder uden effektiv prævention

Tidligere tilfælde af pankreatitis

Ukontrolleret hyperkolesterolæmi

Ukontrolleret hypertriglyceridæmi

Hypervitaminosis A

Ukontrolleret thyroidealidelse

Nedsat leverfunktion

Vedvarende, systemisk infektion

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Generelt

Targretin-kapsler bør anvendes med forsigtighed hos patienter med kendt overfølsomhed overfor retinoider. Der er ikke noteret kliniske tilfælde af krydsreaktivitet. Patienter, som indtager bexaroten, bør ikke donere blod til transfusion. Butyleret hydroxyanisol, som er en af

ingredienserne i Targretin, kan forårsage irritation af slimhinderne, hvorfor kapslerne skal sluges hele og ikke tygges.

Lipider

Kliniske undersøgelser har fastslået, at hyperlipidæmi er en virkning forbundet med bexaroten. Fasteniveauet af blodlipider (triglycerider og kolesterol) bør fastslås, før bexaroten-terapi indledes og med ugentlige intervaller, indtil blodlipidernes reaktion over for bexaroten er fastslået. Det sker almindeligvis inden for to til fire uger, hvorefter der bør tages prøver mindst én gang månedligt. Fastende triglycerider bør være normale eller normaliseret gennem forholdsmeasig intervention forud for bexaroten-terapi. Der bør gøres alle bestræbelser for at opretholde triglyceridniveauer på under 4,52 mmol/l med henblik på at mindske risikoen for kliniske sequelae. Skulle der optræde forhøjede, fastende triglycerider under behandlingen, anbefales påbegyndelsen af antilipæmisk terapi. Hvis påkrævet kan doseringen nedsættes (fra bexaroten 300 mg/m² /dag til 200 mg/m² /dag, og til 100 mg/m² /dag, i fald det er nødvendigt), eller terapien kan afbrydes. Oplysninger fra kliniske undersøgelser antyder, at bexarotenkonzentrationen ikke påvirkes ved samtidig indtagelse af atorvastatin. Samtidig indtagelse af gemfibrozil medførte dog en væsentlig forøgelse i plasmakonzentrationen af bexaroten. Følgelig frarådes samtidig indtagelse af gemfibrozil i forbindelse med bexaroten (se pkt. 4.5). Forhøjelse af serumkolesterol bør reguleres i henhold til gældende, lægelig praksis.

Pankreatitis

Kliniske undersøgelser har meldt om akut pankreatitis i forbindelse med forhøjede serumtriglycerider. CTCL-patienter med risikofaktorer for pankreatitis (f.eks. tidligere tilfælde af pankreatitis, ukontrolleret hyperlipidæmi, stort alkoholforbrug, ukontrolleret diabetes mellitus, sygdomme i galdevejene, eller lægemidler, hvorom det vides, at de forhøjer triglyceridniveauet eller er forbundet med pankreas-toksicitet) bør ikke behandles med bexaroten, med mindre de potentielle fordele opvejer de foreliggende risici.

Abnormaliteter ved leverfunktionstestning (LFT)

Der foreligger meldinger om LFT-forhøjelse i forbindelse med anvendelsen af bexaroten. På baggrund af oplysninger fra igangværende, kliniske forsøg bør LFT-forhøjelsen for 80% af patienters vedkommende være afklaret inden for en måned efter mindskning af dosen eller afbrydelse af terapien. Der bør tages udgangsværdier for LFT, og LFT bør omhyggeligt overvåges ugentligt i den første måned og derefter månedligt. Skulle prøveresultaterne for SGOT/AST, SGPT/ALT eller bilirubin være mere end tre gange den normale, øvre grænse, bør suspendering eller indstilling af doseringen af bexaroten overvejes.

Ændringer ved thyroideafunktionstestning

Der er observeret ændringer i thyroideafunktionsprøver hos patienter, som indtager bexaroten, oftest i form af en reversibel niveaureduktion af thyroideahormon (total thyroxin [total T₄]) og thyroideastimulerende hormon (TSH). Der bør tages udgangsværdier for thyroideafunktionsprøver. Niveauet bør overvåges mindst månedligt under behandlingen og som angivet ved optræden af symptomer på hypothyroidisme. Patienter med symptomatisk hypothyroidisme, som undergik et terapiforløb med bexaroten, er blevet behandlet med thyroideahormontilskud, hvilket afhjalp symptomerne.

Leukopeni

Kliniske undersøgelser har meldt om leukopeni i forbindelse med bexaroten-terapi. Flertallet af tilfældene blev afhjulpel efter nedsættelse af dosen eller afbrydelse af behandlingen. Der bør indhentes en bestemmelse af udgangsværdien for antallet af hvide blodceller med differentialetælling, ugentligt i den første måned og derefter månedligt.

Anæmi

Kliniske undersøgelser har meldt om anæmi i forbindelse med bexaroten-terapi. Hæmoglobinniveauets udgangsværdi bør fastslås og måles ugentligt i den første måned og

derefter månedligt. Reduktion af hæmoglobinniveauet bør korrigeres i henhold til gældende, lægelig praksis.

Psykiske forstyrrelser

Der er rapporteret depression, forværret depression, angst og humørsvingninger hos patienter, der blev behandlet med systemiske retinoider, herunder bexaroten. Der bør udvises særlig forsigtighed hos patienter med tidligere tilfælde af depression. Patienter bør overvåges for tegn på depression og om nødvendigt henvises til relevant behandling. Familiens eller venners opmærksomhed kan være nyttig til registrering af en forværring af den mentale sundhed.

Linseopacitet

Efter behandling med bexaroten udviste nogle patienter en tidligere ubemærket linseopacitet eller en forandring i allerede tilstedeværende linseopacitet, uafhængigt af behandlingens varighed eller doseringsniveau. Under hensyntagen til den høje forekomst af cataract hos den ældre patientgruppe i de kliniske undersøgelser, kunne der ikke konstateres nogen åbenbar sammenhæng mellem forekomsten af linseopacitetsdannelse og indtagelsen af bexaroten. En negativ virkning i form af linseopacitetsdannelse ved langtids bexaroten-behandling er dog ikke udelukket for menneskers vedkommende. Enhver bexaroten-behandlet patient, som får synsproblemer, bør få foretaget en behørig oftalmologisk undersøgelse.

A-vitamin-tilskud

Grundet bexarotens forhold til A-vitamin bør patienter rådes til at begrænse A-vitamintilskud til ≤ 15.000 IE/dag, for at undgå mulige, additive, toksiske virkninger.

Patienter med diabetes mellitus

Der bør udvises forsigtighed, når bexaroten anvendes hos patienter, som indtager insulin, insulinsekretionsfremmende stoffer (f.eks. sulfonylurinstoffer) eller insulinfølsomhedsfremmende midler (f.eks. thiazolidinedioner). På baggrund af lægemidlets kendte virkningsmekanisme kan bexaroten muligvis fremme disse stoffers virkning, hvilket kan medføre hypoglykæmi. Der foreligger ingen indberetninger om hypoglykæmi ved anvendelse af bexaroten som enkeltstående terapi.

Lysfølsomhed

Anvendelsen af visse retinoider er sat i forbindelse med lysfølsomhed. Patienter bør rådes til at mindske udsættelsen for sollys og til at undgå solarier og højfjeldssole under terapiforløb med bexaroten, idet *in vitro*-data antyder, at bexaroten muligvis har en lysfølsomhedsfremmende virkning.

Orale præventionsmidler

Bexaroten kan muligvis inducere metaboliseringsenzymmer og derved teoretisk mindske østro-progestative præventionsmidlers virkning. Hvis behandling med bexaroten er beregnet til en kvinde i den fødedygtige alder, er en pålidelig, ikke-hormonal form for prævention således også påkrævet, da bexaroten tilhører en terapeutisk gruppe, hvor risikoen for misdannelser hos mennesker er stor.

Pædiatrisk population

Targretin anbefales ikke til børn (under 18 år).

Targretin indeholder en lille mængde sorbitol og bør ikke anvendes til patienter med arvelig fructoseintolerans.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Andre stoffers virkninger på bexaroten

Der er ikke foretaget formelle undersøgelser med henblik på at evaluere bexarotens lægemiddelinteraktion. På baggrund af bexarotens oxidative metabolisme gennem cytokrom P450 3A4 (CYP3A4), kan samtidig indgivelse af andre CYP3A4-substrater så som ketoconazol, itraconazol, proteasehæmmere, clarithromycin og erythromycin teoretisk føre til en forhøjet plasmakonzentration af bexaroten. Ydermere kan samtidig indgivelse af lægemidler, der inducerer CYP3A4 så som rifampicin, phenytoin, dexamethason eller phenobarbital teoretisk forårsage en reduktion af plasmakonzentrationen af bexaroten.

Der tilrådes forsigtighed i tilfælde af kombination med CYP3A4-substrater, der har en snæver terapeutisk margen, dvs. immunsuppressive midler (cyclosporin, tacrolimus, sirolimus) samt CYP3A4-metaboliserede cytotoxika, dvs. cyclophosphamid, etoposid, finasterid, ifosfamid, tamoxifen og vincaalkaloider.

En analyse af bexarotens plasmakonzentration hos CTCL-patienter antydede, at samtidig indtagelse af gemfibrozil medførte en væsentlig forhøjelse af bexarotens plasmakonzentration. Denne interaktionsmekanisme er ukendt. Under tilsvarende omstændigheder påvirkedes bexarotenskoncentrationen ikke af samtidig indtagelse af atorvastatin eller levothyroxin. Samtidig indtagelse af gemfibrozil med bexaroten frarådes.

Bexarotens virkninger på andre stoffer

Det tyder på, at bexaroten kan inducere CYP3A4. Gentagen indtagelse af bexaroten kan derfor medføre en selvinduktion af dets eget metabolisme, og kan specielt på dosisniveauer på mere end 300 mg/m²/dag øge metaboliseringshastigheden og reducere plasmakonzentrationerne af andre stoffer, der metaboliseres ved hjælp af cytokrom P450 3A4, så som tamoxifen. For eksempel kan bexaroten reducere effektiviteten af orale præventionsmidler (se pkt. 4.4 og pkt. 4.6).

Bexaroten kan potentielt forstærke virkningen af insulin, insulinsekretionsfremmende stoffer (f.eks. sulfonylurinstoffer) eller insulinfølsomhedsfremmende midler (f.eks. thiazolidinedioner), hvilket forårsager hypoglykæmi (se pkt. 4.4).

Interaktioner ved laboratorieprøver

CA125 assay-værdier hos patienter med ovariecancer kan accentueres gennem bexaroten-terapi.

Fødevarerinteraktioner

I alle kliniske undersøgelser pålagdes patienterne at indtage Targretin-kapsler med, eller umiddelbart efter, et måltid. I en klinisk undersøgelse var bexarotens plasmakonzentrations-AUC- og -C_{max}-værdier væsentligt højere efter indtagelsen af et fedtholdigt måltid i sammenligning med indtagelsen af en glukoseopløsning. Da de sikkerheds- og virkningsmæssige oplysninger fra kliniske forsøg er baseret på samtidig indtagelse med fødevarer, anbefales det, at Targretin-kapsler indtages med fødevarer.

På baggrund af bexarotens oxidative metabolisme gennem cytokrom P450 3A4, kan grapefrugtsaft teoretisk føre til en forhøjelse af bexarotens plasmakonzentration.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger ikke tilstrækkelige data om brugen af bexaroten hos gravide kvinder. Dyrestudier har vist reproduktionstoksicitet. På baggrund af sammenligning af bexarotens indvirkning på dyr og patienter er der ikke påvist nogen sikkerhedsmargin for menneskelig teratogenicitet (se pkt. 5.3). Bexaroten er kontraindiceret ved graviditet (se pkt. 4.3).

Hvis lægemidlet uforvarende anvendes under graviditet, eller hvis patienten bliver gravid, mens lægemidlet indtages, bør vedkommende oplyses om den mulige fare for fosteret.

Kontraception til mænd og kvinder

Fertile kvinder skal anvende passende, præventive forholdsregler, mens bexaroten anvendes. En negativ, følsom, graviditetsprøve (f.eks. serum-beta-humant choriongonadotropin, beta-HCG) bør foretages inden for en uge inden påbegyndelsen af bexaroten-terapi. Virksom prævention bør anvendes fra den negative graviditetsprøve gennem indledningen af terapiforløbet, under forløbet og mindst en måned efter terapiens afbrydelse. Når prævention er påkrævet, anbefales det at anvende to pålidelige præventionsmidler samtidigt. Bexaroten kan muligvis inducere metaboliseringsenzymmer og derved teoretisk mindske østro-progestative præventionsmidlers virkning (se pkt. 4.5). Hvis behandling med bexaroten er beregnet til en fødedygtig kvinde, tilrådes en pålidelig, ikke-hormonal præventionsmetode derfor også. Mandlige patienter, hvis sexpartnere er gravide, muligvis er gravide, eller muligvis kan blive gravide, bør anvende præservativer under samleje, så længe der indtages bexaroten og mindst en måned efter sidste dosis.

Amning

Det er ukendt, om bexaroten udskilles i human mælk. Bexaroten bør ikke anvendes af ammende mødre.

Fertilitet

Der foreligger ingen data for bexarotens virkning på human fertilitet. Hos hanhunde er der dokumenteret nogen effekt (se pkt. 5.3). Fertilitetspåvirkning kan ikke udelukkes.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af indflydelsen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Svimmelhed og synsbesvær er imidlertid rapporteret hos patienter, der tager Targretin. Patienter, som oplever svimmelhed eller synsbesvær under behandlingsforløbet, må ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resume af sikkerhedsprofilen

Bexarotens sikkerhed er undersøgt ved kliniske undersøgelser af 193 CTCL-patienter, som indtog bexaroten i op til 118 uger, og af 420 ikke-CTCL-cancerpatienter i andre undersøgelser.

Ved behandling med den anbefalede indledende dosering på 300 mg/m²/dag var de hyppigst rapporterede bivirkninger for 109 CTCL-patienters vedkommende: hyperlipidæmi ((hovedsageligt forhøjede triglycerider) 74%), hypothyroidisme (29%), hyperkolesterolæmi (28%), hovedpine (27%), leukopeni (20%), pruritus (20%), asteni (19%), udslæt (16%), eksfoliativ dermatitis (15%) og smerter (12%).

Liste over bivirkninger i tabelform

De følgende lægemiddelrelaterede bivirkninger rapporteredes under kliniske undersøgelser af CTCL-patienter (N=109), som behandledes med den anbefalede indledende dosis på 300 mg/m²/dag. Bivirkningernes forekomst er klassificeret som meget almindelig (>1/10), almindelig (>1/100, <1/10), ikke almindelig (>1/1.000, <1/100), sjælden (>1/10.000, <1/1.000) og meget sjælden (<1/10.000).

Inden for hver enkelt frekvensgruppe skal bivirkningerne opstilles efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger skal anføres først.

Tabel 2 Bivirkninger rapporteret hos patienter i kliniske forsøg

Systemorgan-klasse MedDRA-terminologi*)	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
Blod og lymfesystem	Leukopeni	Lymfom-lignende reaktion Lymfadenopati Hypokrom anæmi ^{1,2,3}	Bloddyskrasi Purpura Koagulationsforstyrrelse Øget koagulationstid ^{2,3} Anæmi ¹ Trombocytopeni ³ Trombocytæmi Eosinofili ¹ Leukocytose ² Lymfocytose
Det endokrine system	Hypothyroidisme	Thyroideasygdom	Hypertyroidisme
Metabolisme og ernæring	Hyperlipidæmi Hyperkolesterolæmi	Vægtøgning Forhøjet ASAT Forhøjet ALAT Forhøjet laktatdehydrogenase Forhøjet kreatinin Hypoproteinæmi	Arthritis urica Bilirubinæmi ^{1,3} Forhøjet blod urea nitrogen ¹ Reduceret HDL-kolesterol
Nervesystemet		Svimmelhed Hypæstesi Søvnløshed	Ataksi Neuropati Vertigo Hyperæstesi Depression ^{1,2,3} Agitation
Øjne		Tørre øjne Øjenlidelse	Specificeret katarakt ^{1,2,3} Amblyopi ³ Defekt synsfelt Cornealæsion Abnormt syn ^{1,2,3} Blefaritis Konjunktivitis ³
Øre og labyrint		Døvhed	Ørelidelse
Hjerte			Takykardi
Vaskulære sygdomme		Perifert ødem	Blødning Hypertension Ødem ³ Vasodilatation ^{1,2,3} Åreknuder
Mave-tarm-kanalen		Opkastning Diarré ^{1,3} Kvalme ³ Anoreksi ¹ Abnorme	Pankreatitis ^{1,3} Leversvigt Gastrointestinale gener ¹

Systemorgan-klasse MedDRA-terminologi*)	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
		leverfunktionsprøver Cheilitis ² Mundtørhed ^{2,3} Obstipation Flatulens	
Hud og subkutane væv	Eksfoliativ dermatitis Pruritus Udslæt	Hudsår Alopeci ¹ Hudhypertrofi Hudknude Akne Perspiration Tør hud ^{2,3} Hudlidelse	Serøs drænage ¹ Herpes simplex Pustuløst udslæt Hudmisfarvning ³ Hårlidelse ¹ Neglelidelse ^{1,3}
Knogler, led, muskler og bindevæv		Knoglesmerter Artralgi Myalgi	Myastæni ¹
Nyrer og urinveje			Albuminuri ^{1,3} Abnorm nyrefunktion
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Smerte Hovedpine Asteni	Allergisk reaktion Infektion Kulderystelser ¹ Abdominalsmerter Ændret hormonalt niveau ¹	Neoplasma Fever ^{1,2,3} Cellulitis Parasitær infektion Slimhindelidelser ³ rygsmerter ^{1,2,3} Unormale laboratorieprøver

- 1: Bivirkninger konstateret med øget hyppighed, når bexaroten blev indgivet i en dosis på >300 mg/m²/dag
- 2: Bivirkninger konstateret med øget hyppighed, når bexaroten blev indgivet i en dosis på 300 mg/m²/dag til non-CTCL-cancerpatienter
- 3: Bivirkninger konstateret med øget hyppighed, når bexaroten blev indgivet i en dosis på >300 mg/m²/dag til non-CTCL-cancerpatienter (sammenlignet med indgivelse til CTCL-patienter i en dosis på 300 mg/m²/dag)

Yderligere observationer af bivirkninger ved brug ud over den anbefalede dosis og indikation (d.v.s. anvendt til CTCL-patienter med en initialdosis på > 300 mg/m²/dag eller ikke-CTCL-cancerindikationer):

Nyligt observerede bivirkninger

Ekkymose, petekkier, abnorme hvide blodlegemer, reduceret tromboplastin, abnorme erythrocytter, dehydrering, forøget gonadotropt luteiniserende hormon, vægttab, forøget alkalisk fosfatase, forøget kreatininfosfokinase, forøget lipase, hyperkalcaemi, migræne, perifer neuritis, paræstesi, hypertoni, konfusion, angst, emotionel labilitet, somnolens, nedsat libido, nervøsitet, natteblindhed, nystagmus, lakrimeringsforstyrrelser, tinnitus, smagsforvrængning, thoraxmerter, arytmier, perifer vaskulær lidelse, universelt ødem, hæmoptyse, dyspnø, øget hosten, sinuitis, pharyngitis, dysfagi, sår dannelse i munden, oral moniliasis, stomatitis, dyspepsi, tørst, abnorm afføring, opstød, vesikobulløst udslæt, makulopapulært udslæt, kramper i benene, hæmaturi, influenzasyndrom, bækkensmerter og kropslugt.

Der blev også rapporteret om enkeltstående observationer af følgende: Knoglemarvsdepression, nedsat protrombin, nedsat gonadotropt luteiniserende hormon, forøget amylase, hyponatriæmi, hypokaliæmi, hyperurikæmi, hypokolesterolemie, hypolipæmi, hypomagnesæmi, unormal gang,

stupor, circumoral paræstesi, abnorm tankegang, øjensmerter, hypovolæmi, subduralt hæmatom, kronisk hjerterinsufficiens, palpitation, epistaxis, vaskulær anomali, vaskulær lidelse, bleghed, pneumoni, respiratorisk lidelse, lungelidelse, pleural lidelse, cholecystitis, leverskade, gulsot, kolestatisk gulsot, melæna, opkastning, laryngisme, tenesmus, rhinitis, øget appetit, gingivitis, herpes zoster, psoriasis, furunculose, kontaktdermatitis, seborrhoea, likenoid dermatitis, arthritis, ledlidelse, urinretention, problemer med vandladning, polyuri, nykturia, impotens, urinabnormitet, brystforstørrelse, carcinom, lysoverfølsomhedsreaktion, ansigtsødem, utilpashed, virusinfektion, forstørret abdomen.

Det bemærkedes, at flertallet af bivirkningerne forekom hyppigere ved doser på mere end 300 mg/m²/dag. I almindelighed svandt disse uden følger ved mindskning af dosen eller seponering af stoffet. Det bør dog bemærkes, at der blandt en samlet gruppe på 810 patienter – herunder patienter uden malignitet – som behandledes med bexaroten, forekom tre alvorlige bivirkninger med dødelig udgang (akut pankreatitis, subduralt hæmatom og leversvigt). Blandt disse blev det senere fastslået, at leversvigt ikke var forbundet med bexaroten. Denne forekomst var den eneste hos en CTCL-patient.

Hypothyroidisme indtræder almindeligvis 4-8 uger efter terapiens påbegyndelse. Den kan være asymptomatisk og reagerer på behandling med thyroxin. Den svinder, når lægemidlet ikke længere indtages.

Bexaroten har en anderledes bivirkningsprofil end andre orale, ikke-retinoide X-receptor (RXR)-selektive retinoidlægemidler. På grund af dets hovedsageligt RXR-bindende aktivitet er det mindre sandsynligt, at bexaroten forårsager mukokutan toksicitet, negle- og hårtoksiciteter, artralgi og myalgi. Disse er ofte angivet i forbindelse med retinsyrereceptor (RAR)-bindende stoffer.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem** anført i Appendiks V.

4.9 Overdosering

Der er ikke rapporteret tilfælde af overdosering af Targretin. Enhver overdosis bør behandles med støttende omsorg for patientens udviste tegn og symptomer.

Der er i kliniske undersøgelser indtaget bexaroten i doser på op til 1000 mg/m²/dag uden akut, toksisk virkning. Enkelte doser på 1500 mg/kg (9000 mg/m²) og 720 mg/kg (14.400 mg/m²) tolereredes uden væsentlig toksicitet hos henholdsvis rotter og hunde.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: andre antineoplastiske stoffer ATC-kode: L01XF03

Virkningsmekanisme

Bexaroten er en syntetisk forbindelse, som udøver sin biologiske virkning gennem selektiv binding og aktivering af de tre RXR'er: α , β og γ . Efter aktivering fungerer disse receptorer som transkriptionsfaktorer, som regulerer processer såsom celledifferentiering og -proliferation, apoptose og insulinsensibilisering. RXR'ernes mulighed for at danne heterodimer i forbindelse

med adskillige receptorer, som er af betydning for celfunktion og fysiologi, antyder at bexarotens biologiske aktiviteter er mere mangeartede end de forbindelser, som aktiverer RAR'erne. *In vitro* hæmmer bexaroten væksten af svulst-cellelinier af hæmatopoietisk og hudkræft-relateret oprindelse. *In vivo* forårsager bexaroten svulstregression hos visse dyrearter og forhindrer svulstinduktion hos andre. Bexarotens nøjagtige virkningsmekanisme i behandlingen af kutant T-celle-lymfom (CTCL) er dog ukendt.

Kliniske resultater

Bexaroten-kapsler evalueredes ved kliniske forsøg omfattende 193 CTCL-patienter, hvoraf 93 havde sygdommen på et fremskredet stadium og var resistente over for tidligere, systemisk behandling. Blandt de 61 patienter behandlede med en indledende dosis på 300 mg/m²/dag var den overordnede respons rate ifølge lægens globale vurdering 51% (31/61) med en klinisk fuldstændig respons rate på 3%. Respons blev også fastslået ved sammenlægning af fem kliniske tegn (overfladeareal, erythema, plakforhøjelse, skorpedannelse, og hypo-/hyperpigmentering), der også tog hensyn til alle ekstrakutane CTCL-manifestationer. I følge den sammenlagte vurdering var den overordnede respons rate 31% (19/61) med en fuldstændig klinisk respons rate på 7% (4/61).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Absorption/doseringsproportionalitet: Farmakokinetikken var lineær ved doser på op til 650 mg/m². Halveringstiden for den terminale eliminering var generelt mellem en og tre timer. Efter gentagen, enkeltstående, daglig indtagelse ved doseringsniveauer på ≥ 230 mg/m² var $C_{\max}$ og AUC for nogle patienters vedkommende lavere end de respektive enkeltdosisværdier. Der observeredes intet bevis for forlænget akkumulation. Ved det anbefalede, indledende, daglige doseringsniveau (300 mg/m²) var de farmakokinetiske parametre for bexaroten ens for både enkeltstående og gentagen daglig dosering.

Fordeling

Proteinbinding/distribution: Bexaroten er i høj grad (>99%) bundet til plasmaproteiner. Der er ikke foretaget evaluering af organers eller vævs optagelse af bexaroten.

Biotransformation

Metabolisme: Bexaroten-metabolitter, som forekommer i plasma, omfatter 6- og 7-hydroxy-bexaroten såvel som 6- og 7-oxo-bexaroten. *In vitro*-undersøgelser antyder glukuronidering som en metabolisk vej, samt at cytokrom P450 3A4 er det væsentligste cytokrom P450-isozym med ansvar for dannelsen af oxidative metabolitter. Metabolitterne har ringe indflydelse på den farmakologiske profil for bexarotens aktivering af retinoid-receptorer. Denne vurdering er på baggrund af metabolitternes *in vitro*-binding og deres retinoid-receptorprofil samt på den relative mængde af de enkelte metabolitter i plasma.

Elimination

Ekskretion: Hverken bexaroten eller dets metabolitter udskilles i væsentlige mængder gennem urin. Den anslåede, renale clearance for bexaroten er mindre end 1 ml/minut. Renal ekskretion udgør ingen væsentlig eliminationsvej for bexaroten.

Farmakokinetiske egenskaber hos særlige populationer

Alder: Baseret på data fra farmakokinetiske populationsanalyser fra 232 patienter i alderen ≥ 65 år og 343 patienter i alderen < 65 år har alder ingen statistisk signifikant virkning på bexarotens farmakokinetik.

Kropsvægt og køn: Baseret på farmakokinetiske populationsdata for 614 patienter med en kropsvægt på 26-145 kg stiger bexarotenes tilsyneladende clearance med stigende kropsvægt. Køn har ingen statistisk signifikant virkning på bexarotenes farmakokinetik.

Race: Baseret på farmakokinetiske populationsdata for 540 kaukasiske patienter og 44 sorte patienter er bexarotenes farmakokinetik identisk hos de to racer. Der er utilstrækkelige data til at kunne evaluere de potentielle forskelle i bexarotenes farmakokinetik for andre racer.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Bexaroten er ikke genotoksisk. Der er ikke foretaget undersøgelser vedrørende carcinogenicitet. Der er ikke foretaget fertilitetsundersøgelser, men hos endnu ikke kønsmodne hanhunde er der konstateret reversibel aspermatogenese (28-dages undersøgelse) samt testisdegeneration (91-dages undersøgelse). Ved kønsmodne hundes indtagelse af bexaroten over en seks måneder lang periode bemærkedes der ingen virkninger på testis. Påvirkning af fertilitet kan ikke udelukkes. Som de fleste andre retinoider er bexaroten teratogent og embryotoksisk hos dyrearter, som undersøgtes ved systemiske eksponeringsgrader, som er klinisk opnåelige blandt mennesker. Ved systemisk eksponering, som er klinisk opnåelig for mennesker, optrådte der hos rotter og hunde behandlet med bexaroten irreversibel cataract i hindens bagerste område. Ætiologien af dette fund er ukendt. En negativ virkning i form af cataract dannelse ved langtidsbehandling med bexaroten er ikke udelukket for menneskers vedkommende.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Kapselindhold:

macrogol
polysorbat
povidon
butyleret hydroxyanisol

Kapselskal:

gelatine
sorbitol-special-glycerinblanding (glycerin, sorbitol, sorbitolanhydrid (1,4-sorbitan), mannitol og vand)
titandioxid (E171)
trykfarve (SDA 35A alkohol (ethanol og ætylacetat), propylenglykol (E1520), sort jernoxid (E172), polyvinylacetatphthalat, rensat vand, isopropylalkohol, macrogol 400, ammoniumhydroxid 28%)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares over 30 °C.
Hold flasken tæt tillukket.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Flasker af polyethylen med høj tæthed og børnesikret lukning indeholdende 100 kapsler.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/01/178/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 29 marts 2001

Dato for seneste fornyelse: 24 april 2006

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om Targretin findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE
AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Creapharm Industry
29 rue Leon Faucher
51100 Reims
Frankrig

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er) for dette lægemiddel i overensstemmelse med kravene på listen over EU-referencedatoer (EURD list) som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Ikke relevant

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN
INDRE EMBALLAGE**

TEKST PÅ YDRE KARTON OG TEKST PÅ MEDICINFLASKEETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Targretin 75 mg kapsler, bløde.
Bexaroten

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En kapsel indeholder 75 mg bexaroten.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder sorbitol. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

100 kapsler, bløde

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Oral anvendelse
Skal sluges hele
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Hold flasken tæt tillukket.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/01/178/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Targretin 75 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

TARGRETIN 75 mg kapsler, bløde Bexaroten

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Targretin
3. Sådan skal du tage Targretin
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Det virksomme stof i Targretin, bexaroten, tilhører en gruppe af lægemidler, som er kendt under betegnelsen retinoider. De er beslægtet med A vitamin.

Targretin-kapsler anvendes af patienter med T-celle-lymfom i huden (CTCL) på et fremskredet stadium, hvis sygdom ikke reagerer på andre behandlingsformer. CTCL er en lidelse, hvor visse celler i kroppens lymfesystem, kendt under betegnelsen T-lymfocytter, bliver ramt af kræft og påvirker huden.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Targretin

Tag ikke Targretin:

- hvis du er allergisk over for bexaroten eller et af de øvrige indholdsstoffer i Targretin (angivet i punkt 6).
- hvis du er gravid eller ammer, eller hvis du kan blive gravid og ikke anvender effektive, præventive forholdsregler.
- hvis du tidligere har haft betændelse af bugspytkirtlen, har ukontrolleret lipid (fedtstoffer i blodet) forhøjelse (dvs. højt indhold af kolesterol eller triglycerid i blodet), har en tilstand kendt som hypervitaminosis A, har ukontrolleret skjoldbruskkirtelsygdom, har utilstrækkelig leverfunktion eller har en vedvarende, systemisk infektion.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Targretin,

- hvis du er allergisk over for retinoider (beslægtet med vitamin A), lider af leversygdomme, har højt niveau af fedtstoffer i blodet eller tager medicin, som kan

forårsage højt niveau af fedtstoffer i blodet, har ukontrolleret diabetes mellitus (sukkersyge), eller hvis du har haft sygdomme i galdeblæren eller galdegangen eller indtager store mængder alkohol.

- hvis du nogensinde tidligere har haft problemer med din mentale sundhed, herunder depression, aggressive tendenser eller humørsvingninger. Det kan nemlig påvirke dit humør at tage Targretin.

Det kan være nødvendigt at måle dit niveau af fedtstoffer i blodet på fastende mave, før et behandlingsforløb påbegyndes, derefter en gang om ugen og så en gang om måneden, mens du tager dette lægemiddel.

Før behandlingen påbegyndes, vil der blive taget blodprøver for at vurdere din lever- og skjoldbruskkirtelfunktion samt for at måle antallet af røde og hvide blodceller. Disse blodprøver vil blive kontrolleret gennem behandlingsforløbet.

Hvis der opstår synsbesvær, mens du tager dette lægemiddel, kan det være nødvendigt, at du får lavet øjenundersøgelser periodisk.

Du skal så vidt muligt undgå sollys og undgå brug af solarium eller højfjeldssol.

Tag ikke mere end 15.000 internationale enheder vitamin A som tilskud pr. dag under behandlingen.

Problemer med mental sundhed

Du bemærker muligvis ikke selv visse ændringer i dit humør og din opførsel, så det er meget vigtigt, at du fortæller dine venner og din familie, at dette lægemiddel kan påvirke dit humør og din opførsel. De kan bemærke disse ændringer og hjælpe dig med at finde ud af, om du har problemer, som du skal tale med lægen om.

Børn og unge

Targretin-kapsler bør ikke anvendes til børn og unge.

Brug af anden medicin sammen med Targretin

Fortæl altid lægen, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig eller planlægger at tage lægemidler som

- ketoconazol og itraconazol (anvendes mod svampe-infektioner),
- erythromycin, clarithromycin og rifampicin (anvendes mod bakterielle infektioner),
- phenytoin og phenobarbital (anvendes mod epileptiske anfald),
- gemfibrozil (anvendes til nedbringelse af højt niveau af fedt i blodet såsom kolesterol og triglycerider),
- A-vitamintilskud, proteasehæmmere (anvendes mod virusinfektioner),
- tamoxifen (anvendes mod visse former for kræft),
- dexamethason (anvendes mod betændelsestilstande),
- insulin, lægemidler som fremmer udskillelsen af insulin eller lægemidler som fremmer insulinfølsomhed (anvendes til diabetes mellitus).

Det er vigtigt, da samtidig brug af mere end et lægemiddel kan forstærke eller svække lægemidlernes virkning.

Brug af Targretin sammen med mad og drikke

Targretin skal tages sammen med mad (se punkt 3). Hvis du har et regelmæssigt forbrug af grapefrugt eller grapefrugtjuice, bedes du kontakte din læge, da disse eventuelt kan ændre kroppens reaktion på Targretin-terapi.

Graviditet og amning

Spørg din læge eller apoteket til råds, før du tager nogen form for medicin.

Targretin kan være skadeligt for et foster under udvikling. Tag IKKE Targretin, hvis du er gravid eller ammer. Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Hvis du kan blive gravid, skal du udføre en graviditetsprøve inden for en uge, inden du påbegynder behandlingen, for at bekræfte at du ikke er gravid. Du skal anvende effektiv prævention (svangerskabsforebyggende middel) hele tiden fra en måned før til en måned efter behandling med Targretin. Det anbefales at anvende to pålidelige former for prævention samtidigt. Hvis du tager et hormonalt præventionsmiddel (for eksempel p-piller), skal du drøfte dette med din læge.

For mænds vedkommende gælder det, at der skal benyttes præservativer (kondomer) under samleje, såfremt din partner er gravid, eller kan blive gravid. Dette bør overholdes, så længe du tager bexaroten, og fortsættes i mindst en måned efter den sidste dosis.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Det vides ikke, om Targretin påvirker evnen til at føre bil eller betjene maskiner. Hvis du oplever svimmelhed eller synsproblemer under behandlingen, må du ikke køre bil eller betjene maskiner.

Targretin indeholder sorbitol og butyleret hydroxyanisol

Targretin indeholder en lille mængde sorbitol (en slags sukker). Kontakt lægen, inden du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

Butyleret hydroxyanisol kan forårsage irritation af slimhinderne. Kapslerne skal derfor sluges hele og må ikke tygges.

3. Sådan skal du tage Targretin

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Lægen vil ordinere en passende dosis til dig. Den anbefalede dosis er som regel 4-10 kapsler, som indtages én gang dagligt. Tag det ordinerede antal Targretin-kapsler på samme tidspunkt hver dag sammen med et måltid. Kapslerne kan tages umiddelbart før, under eller efter måltidet, alt efter behag. Kapslerne bør sluges hele og ikke tygges.

Hvor længe du skal tage Targretin

Selvom nogle patienter oplever bedring inden for de første uger, har de fleste patienter behov for behandling i flere måneder eller mere for at opnå bedring.

Hvis du har taget for mange Targretin kapsler

Kontakt lægen, skadestuen eller apoteket, hvis du har taget flere Targretin-kapsler, end der står her, eller flere end lægen har foreskrevet.

Hvis du har glemt at tage Targretin

Hvis du glemmer at tage en dosis, skal du tage din daglige dosis med dit næste måltid samme dag. Tag derefter din sædvanlige dosis den næste dag. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage Targretin

Din læge vil afgøre, hvor længe du skal tage Targretin, og hvornår behandlingen skal standses. Du må ikke stoppe med at tage din medicin, før lægen råder dig til det.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Fortæl det til din læge hurtigst muligt, hvis du føler en forværring af din tilstand, mens du tager Targretin. Nogle gange er det nødvendigt at justere dosen eller afbryde behandlingen. Din læge vil fortælle dig, hvad der bør gøres.

Følgende bivirkninger er indberettet fra CTCL-patienter, som modtog behandling med den anbefalede, indledende dosis Targretin-kapsler.

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 behandlede):

Lavt antal hvide blodceller.

Sænkning af koncentrationen af skjoldbruskkirtelhormoner.

Forhøjet niveau af fedtstoffer i blodet (triglycerider og kolesterol).

Hudreaktioner (kløe, rødme, irritation, hudafskalning).

Hovedpine, træthed, smerte.

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 behandlede):

Lavt antal røde blodceller, forstørrede lymfeknuder, forværret lymfom.

Skjoldbruskkirtelforstyrrelse.

Forhøjet niveau af leverenzymmer, nedsat nyrefunktion, lavt proteinindhold i blodet, vægtforøgelse.

Søvnløshed, svimmelhed, nedsat hudfølsomhed.

Tørre øjne, døvhed, unormale fornemmelser i øjnene omfattende irritation og tunge øjne.

Hævelse af ben og arme.

Kvalme, diarré, tør mund, tørre læber, appetittab, forstoppelse, overdreven tarmvind, abnorm leverfunktion, opkastning.

Hududtørring, hudlidelse, hårtab, sårdannelse på huden, filipenser, fortykkelse af huden, hudknude, øget svedning.

Ledsmerter, knoglesmerter, muskelømhed.

Kulderystelser, mavesmerte, allergisk reaktion, infektion.

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 behandlede):

Blodforstyrrelser, eosinofili, leukocytose, lymfocytose, purpura (spontan blødning i hud og slimhinder), forhøjet eller nedsat antal blodplader.

Overaktiv skjoldbruskkirtel.

Forhøjet bilirubinindhold i blodet, nedsat nyrefunktion, gift, nedsat HDL-kolesterol.

Ophidselse, balancevanskeligheder, depression, forhøjet hudfølsomhed ved berøring, abnorme nerveindtryk, svimmelhed.

Abnormt syn, uskarpt syn, betændelse af øjenlågene, stær, betændelsestilstand af øjets hvide del, hornhindelæsion, ørelidelse, defekt synsfelt.

Hævelse, blødning, højt blodtryk, hurtigt hjerteslag, synlig blodåreforstørrelse, udvidelse af blodkar.

Mave-tarmforstyrrelse, leversvigt, betændelsestilstand af bugspytkirtlen.

Hårforandringer, herpes simplex, negleforandringer, pustuløst udslæt, serøs dræning, hudmisfarvning.

Muskelsvaghed.

Proteiner i urinen, abnorm nyrefunktion.

Rygsmerte, hudinfektion, feber, parasitinfektion, abnorme laboratorieprøver, lidelse i slimhinder, svulst.

Sjældne bivirkninger med dødeligt udfald er akut betændelsestilstand af bugspytkirtlen, hovedblødning og leversvigt.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikkelægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C. Hold flasken tæt tillukket.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Targretin indeholder:

- Aktivt stof: Hver Targretin-kapsel indeholder 75 mg af det virksomme stof, bexaroten.
- Øvrige indholdsstoffer: Kapslen indeholder macrogol, polysorbat, povidon og butyleret hydroxylanisol. Kapslens skal består af gelatine, sorbitol-special-glycerinblanding (glycerin, sorbitol, sorbitolanhydrider, (1,4-sorbitan), mannitol og vand), titandioxid (E171) og trykfarve (SDA 35A alkohol (ethanol og ætylacetat), propylenglykol (E1520), sort jernoxid (E172), polyvinylacetatphthalat, rensset vand, isopropylalkohol, macrogol 400, ammoniumhydroxid 28%).

Udseende og pakningstørrelser

Targretin fås som bløde kapsler til indtagelse gennem munden, og leveres i hvide plastikflasker indeholdende 100 kapsler.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

Creapharm Industry
29 rue Leon Faucher
51100 Reims
Frankrig

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om Targretin, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

România

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**

ΑΡΡΙΑΝΙ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε

Τηλ: + 30 210 668 3000

(Ελλάδα)

Latvija

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**Denne indlægsseddel blev senest ændret****Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om Targretin på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.