

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Targretin 75 mg kapsler, myke

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver kapsel inneholder 75 mg beksaroten.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt: sorbitol.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, myk.

Off-white kapsler som inneholder en væskesuspensjon, og er merket med "Targretin".

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Targretin er indisert til behandling av hudmanifestasjoner hos voksne pasienter med kutan T-celle lymfom (CTCL) i fremskreden tilstand, som er resistente mot minst én systemisk behandling.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Beksarotenbehandling må bare innledes og opprettholdes av leger med erfaringer fra behandling av pasienter med kutan T-celle lymfom (CTCL).

Dosering

Anbefalt startdose er 300 mg/m²/dag. Startdoseberegning i henhold til kroppens overflateareal er som følger:

Tabell 1 Anbefalt startdose

Første dosenivå (300 mg/m ² /dag)		Antall Targretin-kapsler på 75 mg
Kroppens overflateareal (m ²)	Samlet daglig dose (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

Retningslinjer for doseringsendringer

Doseringsnivået på 300 mg/m²/dag kan justeres til 200 mg/m²/dag, og deretter til 100 mg/m²/dag, eller midlertidig seponeres, om toksisitet tilsier dette. Når toksisiteten er under kontroll, kan dosen justeres

forsiktig oppover igjen. Med egnet klinisk overvåking kan individuelle pasienter behandles med doser over 300 mg/m²/dag. Større doser enn 650 mg/m²/dag er ikke vurdert hos pasienter med CTCL. I kliniske studier ble beksaroten administrert i opptil 118 uker til pasienter med CTCL. Behandlingen bør fortsette så lenge pasienten har fordeler av den.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av beksaroten hos barn (i alderen under 18 år) har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Eldre pasienter

Av det samlede antallet pasienter med CTCL i kliniske studier var 61 % 60 år eller eldre, mens 30 % var 70 år eller eldre. Det ble ikke observert generelle forskjeller i sikkerheten mellom pasienter på 70 år eller eldre og yngre pasienter, men en kan ikke utelukke større sensitivitet for beksaroten hos enkelte eldre. Standarddose bør benyttes til eldre.

Pasienter med nyresvikt

Ingen formelle studier er utført på pasienter med nyresvikt. Kliniske farmakokinetiske data antyder at utskilling av beksaroten med metabolitter i urinen er en mindre utskillingsvei for beksaroten. Hos alle evaluerte pasienter var anslått renal clearance for beksaroten på under 1 ml/minutt. På grunn av de begrensede dataene som foreligger, bør pasienter med nyresvikt overvåkes nøye under beksarotenbehandling.

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

Targretin kapslene skal tas som en oral, daglig enkeltdose i forbindelse med måltid. Kapslene må ikke tygges.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor beksaroten eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1

Graviditet og amming

Kvinner i fertil alder som ikke bruker effektiv prevensjon

Tidligere pankreatitt

Ukontrollert hyperkolesterolemi

Ukontrollert hypertriglyseridemi

A-hypervitaminose

Ukontrollert tyreoidlidelse

Leversvikt

Pågående systemisk infeksjon

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Generelt

Targretin-kapsler bør brukes med forsiktighet til pasienter med kjent overfølsomhet overfor retinoider. Det er ikke registrert kliniske tilfeller av kryssreaktivitet. Pasienter som får beksaroten må ikke gi blod til blodoverføring. Butylhydroksyanisol, et innholdsstoff i Targretin, som kan irritere slimhinnene, derfor må kapslene svelges hele og ikke tygges.

Lipider

Hyperlipidemi er identifisert som en virkning forbundet med bruk av beksaroten i kliniske studier. Fastende blodlipidbestemmelse (triglyserider og kolesterol) bør utføres før behandling med beksaroten innledes, og ukentlig til lipidresponsen på beksaroten er fastslått, noe som vanligvis forekommer innen to til fire uker, og deretter med intervaller på høyst en måned. Det fastende triglyseridnivået bør være normalt eller normalisert med egnet behandling før behandling med beksaroten. En bør så langt mulig

forsøke å opprettholde triglyseridnivåer på under 4,52 mmol/l for å redusere risikoen for klinisk sekvele. Hvis fastende triglyseridnivå er eller blir forhøyet under behandlingen, anbefales antilipemisk behandling, og om nødvendig også en dosereduksjon av beksaroten (fra 300 mg/m²/dag til 200 mg/m²/dag, eventuelt ved behov til 100 mg/m²/dag) eller seponering av behandlingen. Data fra kliniske studier viser at beksarotenkonsentrasjonene ikke ble påvirket av samtidig administrasjon av atorvastatin. Samtidig administrasjon av gemfibrozil førte imidlertid til en betydelig økning av beksarotenkonsentrasjonene i plasma. Derfor frarådes samtidig administrasjon av beksaroten og gemfibrozil (se pkt. 4.5). Forhøyet serumkolesterol bør behandles i samsvar med gjeldende praksis.

Pankreatitt

Akutt pankreatitt forbundet med forhøyet fastende serumtriglyseridnivå er rapportert i kliniske studier. Pasienter med CTCL som har risikofaktorer for pankreatitt (f.eks. tidligere tilfeller av pankreatitt, ukontrollert hyperlipidemi, høyt alkoholforbruk, ukontrollert diabetes mellitus, galleveislidelser og som bruker legemidler kjent for å øke triglyseridnivåene eller assosiert med pankreatisk toksisitet) bør ikke behandles med beksaroten, med mindre de potensielle fordelene oppveier risikoene.

Unormale resultater fra leverfunksjonstest (LFT)

Det er rapportert om forhøyede LFT-resultater forbundet med bruk av beksaroten. Med grunnlag i data fra pågående kliniske studier, gikk forhøyede LFT-resultater tilbake innen én måned hos 80 % av pasientene etter en dosereduksjon eller seponering. LFT bør foretas ved baseline og resultatene fra LFT bør overvåkes nøye ukentlig i løpet av den første måneden, og deretter månedlig. Dersom prøveresultatene blir høyere enn tre ganger øvre grense for normalverdier når det gjelder ASAT/SGOT, ALAT/SGPT eller bilirubin, bør det vurderes å utsette eller seponere behandlingen med beksaroten.

Endrede resultater fra tyreoidfunksjonstest

Endringer i tyreoidfunksjonen er observert hos pasienter som har fått beksaroten, for det meste påvist som reversibel reduksjon i tyreoidhormon (total tyroksin [total T₄]) samt nivået av tyreoidstimulerende hormoner (TSH). Tyreoidfunksjonstester bør utføres ved baseline og deretter minst hver måned i løpet av behandlingen og som indikert dersom det oppstår eventuelle symptomer som tyder på hypotyreose. Pasienter med symptomatisk hypotyreose som har fått beksaroten har blitt behandlet med tyreoidhormontilskudd, og symptomene har da forsvunnet.

Leukopeni

Det er rapportert om leukopeni forbundet med beksarotenbehandling i kliniske studier. Hoveddelen av tilfellene gikk tilbake etter en dosereduksjon eller seponering. Måling av leukocyttantall med differensialtelling bør foretas ved baseline, ukentlig i løpet av den første måneden og deretter hver måned.

Anemi

Det er rapportert om anemi forbundet med beksarotenbehandling i kliniske studier. Hemoglobinmåling bør foretas ved baseline, ukentlig i løpet av den første måneden og deretter hver måned. Lavere hemoglobinnivå bør behandles i samsvar med gjeldende praksis.

Psykiatiske lidelser

Depresjon, forverret depresjon, angst og humørsvingninger har vært rapportert hos pasienter som behandles med systemiske retinoider, inkludert beksaroten. Det bør utvises særlig forsiktighet ved pasienter med tidligere depresjon. Pasientene bør overvåkes for tegn på depresjon og henvises til egnet behandling ved behov. Dersom familie eller venner er klar over dette, kan det være nyttig for å oppdage forverring av mental helse.

Linseopasitet

Etter beksarotenbehandling ble det observert at noen pasienter hadde tidligere uoppdagede linseopasiteter eller endringer i foreliggende linseopasiteter uten forbindelse med behandlingsvarigheten eller eksponert dosenivå. På grunn av den høye forekomsten og naturlige hyppigheten av kataraktdannelse hos den eldre pasientpopulasjonen som var representert i de kliniske

studiene, var det ingen tilsynelatende forbindelse mellom forekomsten av linseopasitetsdannelse og beksarotenadministrasjon. En bivirkning av langvarig beksarotenbehandling på linseopasitetsdannelsen hos mennesker er imidlertid ikke utelukket. Pasienter som behandles med beksaroten, og som får problemer med synet, må undersøkes av øyelege.

Vitamin A-tilskudd

På grunn av slektskapet mellom beksaroten og A-vitamin, bør pasientene begrense inntaket av A-vitamin tilskudd til $\leq 15,000$ IE/dag for å unngå potensielle additive toksiske virkninger.

Pasienter med diabetes mellitus

En bør utvise forsiktighet ved administrasjon av beksaroten til pasienter som bruker insulin, stoffer som øker insulinutskillingen (f.eks. sulfonyleurea) eller insulin sensibiliserende preparater (f.eks. tiazolidinedioner). På bakgrunn av den kjente virkningsmekanismen mener man at beksaroten potensielt kan forsterke virkningen til disse stoffene og føre til hypoglykemi. Det er ikke rapportert om tilfeller av hypoglykemi forbundet med bruk av beksaroten som monoterapi.

Fotosensitivitet

Bruk av enkelte retinoider har vært forbundet med fotosensitivitet. Pasientene bør rådes til å minimere eksponeringen for sollys og unngå solarier under behandlingen med beksaroten, ettersom data *in vitro* antyder at beksaroten potensielt kan ha en fotosensibiliserende virkning.

Orale prevensjonsmidler

Beksaroten kan potensielt fremkalle metabolske enzymer, og dermed teoretisk sett redusere effektiviteten til østrogenprogestive prevensjonsmidler. Kvinner i fertil alder som skal behandles med beksaroten må derfor benytte pålitelig, ikke-hormonell form for prevensjon, fordi beksaroten tilhører en preparatklasse med høy risiko for misdannelser.

Pediatrik populasjon

Targretin anbefales ikke til barn (i alderen under 18 år)

Targretin inneholder sorbitol som hjelpestoff. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med fruktosintoleranse bør ikke bruke dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Virkninger av andre stoffer på beksaroten

Det er ikke utført formelle studier for å evaluere legemiddelinteraksjoner med beksaroten. På grunnlag av den oksidative metabolismen til beksaroten av cytokrom P450 3A4 (CYP3A4), kan samtidig administrasjon med andre CYP3A4-substrater, som ketokonazol, itrakonazol, proteasehemmere, klaritromycin og erytromycin teoretisk sett føre til en økning i beksarotenkonsentrasjonene i plasma. Samtidig administrasjon med CYP3A4-fremmere, som rifampicin, fenytoin, deksametason eller fenobarbital kan teoretisk sett forårsake en reduksjon av beksarotenkonsentrasjonene i plasma.

Forsiktighet anbefales ved kombinasjon med CYP3A4-substrater med smal terapeutisk margin, dvs. immunsuppressive midler (ciklosporin, tacrolimus, sirolimus) samt CYP3A4-metaboliserte cytotoxiske midler, dvs. cyklofosamid, etoposid, finasterid, ifosfamid, tamoksifen, vinkaalkaloider.

En populasjonsanalyse av beksarotenkonsentrasjonene i plasma hos pasienter med CTCL viste at samtidig administrasjon av gemfibrozil førte til en betydelig økning av beksarotenkonsentrasjonene i plasma. Denne virkningsmekanismen er ukjent. Under lignende forhold ble ikke beksarotenkonsentrasjonene påvirket av samtidig administrasjon av atorvastatin eller levotyroxin. Samtidig administrasjon av gemfibrozil med beksaroten frarådes.

Virkninger av beksaroten på andre stoffer

Det foreligger indikasjoner på at beksaroten kan fremkalle CYP3A4. Derfor kan gjentatt administrasjon av beksaroten føre til en automatisk fremkalling av sin egen metabolisme og, særlig ved høyere dosenivåer enn 300 mg/m²/dag øke hastigheten på metabolismen og redusere konsentrasjonene av andre stoffer som metaboliseres av cytokrom P450 3A4, som tamoksifen, i plasma. Beksaroten kan for eksempel redusere effektiviteten til orale prevensjonsmidler (se pkt. 4.4 og 4.6).

Beksaroten kan potensielt øke virkningen av insulin, legemidler som øker insulinsekresjonen (f.eks. sulfonylureaderivater) og legemidler som øker insulinfølsomheten (f.eks. tiazolidindioner), og medføre hypoglykemi (se pkt. 4.4).

Interaksjoner ved laboratorieprøver

CA125-verdiene hos pasienter med eggstokkreft kan forhøyes under beksarotenbehandling.

Interaksjon med matvarer

I alle kliniske studier ble pasientene bedt om å ta Targretin-kapslene samtidig med eller umiddelbart etter et måltid. Ved én klinisk studie var beksaroten-AUC- og C_{max}-verdiene i plasma betydelig høyere etter administrasjon av et måltid med høyt fettinnhold kontra etter administrasjon av en glukoseløsning. Fordi sikkerhets- og effektivitetsdata fra kliniske studier er basert på administrasjon sammen med mat, anbefales det at Targretin-kapsler tas sammen med mat.

På grunn av den oksidative metabolismen til beksaroten av cytokrom P450 3A4, kan grapefruktjuice teoretisk sett føre til en økning av beksarotenkonsentrasjonene i plasma.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av beksaroten hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet. Det er ikke påvist noen sikkerhetsmargin for human teratogenisitet (se pkt. 5.3) etter sammenligninger av eksponering av dyr og mennesker for beksaroten. Beksaroten er kontraindisert ved graviditet (se pkt. 4.3).

Hvis dette legemiddelet benyttes utilsiktet under graviditet, eller hvis pasienten blir gravid mens hun tar dette legemidlet, bør hun informeres om den potensielle faren for fosterskader.

Prevensjon hos menn og kvinner

Kvinner i fertil alder må bruke egnet prevensjon under bruk av beksaroten. Negativ, sensitiv graviditetstest (f.eks. humant choriogonadotropin beta, HCGβ, i serum) bør konstateres innen én uke før beksarotenbehandlingen innledes. Effektiv prevensjon må benyttes fra tidspunktet for negativ graviditetstest, gjennom hele behandlingen og i minst én måned etter avsluttet behandling. Når prevensjon er nødvendig, anbefales det å benytte to pålitelige typer prevensjon samtidig. Beksaroten kan potensielt fremkalle metabolske enzymer, og dermed teoretisk sett redusere effektiviteten til østroprogestative prevensjonsmidler (se pkt. 4.5). Hvis kvinner i fertil alder skal behandles med beksaroten, anbefales også en pålitelig ikke-hormonell prevensjonsmetode. Mannlige pasienter med seksualpartnere som er gravide, muligens er gravide eller som kan bli gravide, må bruke kondom under samleie under behandlingen med beksaroten og i minst én måned etter siste dose.

Amming

Det er ikke kjent om beksaroten går over i morsmelk hos mennesker. Beksaroten må ikke brukes under amming.

Fertilitet

Data om effekten av beksaroten på fertilitet er ikke kjent. I hannhunder, er noen effekter dokumentert (se pkt. 5.3). Effekter på fertilitet kan ikke utelukkes.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Det er imidlertid rapportert om svimmelhet og synsforstyrrelser hos pasienter som får Targretin. Pasienter som føler seg svimle eller opplever synsforstyrrelser under behandlingen, må ikke kjøre bil eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sikkerheten av beksaroten har vært undersøkt i kliniske studier med 193 pasienter med CTCL som fikk beksaroten i opptil 118 uker, og med 420 kreftpasienter uten CTCL i andre studier.

Hos 109 pasienter med CTCL som ble behandlet med den anbefalte innledende dosen på 300 mg/m²/dag, var de hyppigst rapporterte bivirkningene hyperlipemi ((primært forhøyet triglyseridnivå) 74 %), hypotyreose (29 %), hyperkolesterolemi (28 %), hodepine (27 %), leukopeni (20 %), pruritus (20 %), asteni (19 %), utslett (16 %), eksfoliativ dermatitt (15 %) og smerte (12 %).

Liste over bivirkninger i tabellform

Følgende legemiddelrelaterte bivirkninger ble rapportert ved kliniske studier hos pasienter med CTCL (n=109) som ble behandlet med den anbefalte innledende dosen på 300 mg/m²/dag. Hyppigheten av bivirkningene klassifiseres som svært vanlige (>1/10), vanlige (>1/100, < 1/10), mindre vanlige (>1/1000, <1/100), sjeldne (>1/10 000, <1/1000) og svært sjeldne <1/10 000).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 2 Bivirkninger rapportert hos pasienter i kliniske studier

Organklassesytem (MedDRA-terminologi*)	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	leukopeni	lymfomlignende reaksjoner lymfadenopati hypokrom anemi ^{1,2,3}	bloddyskrasi purpura koagulasjonsforstyrrelser økt koaguleringsstid ^{2,3} anemi ¹ trombocytopeni ³ trombocytemi eosinofili ¹ leukocytose ² lymfocytose
Endokrine sykdommer	hypotyreose	tyreoidlidelser	hypertyreoidisme
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	hyperlipemi hyperkolesterolemi	vektøkning økt ASAT økt ALAT økt laktisk dehydrogenase økt kreatinin hypoproteinemi	podagra bilirubinemi ^{1,3} økt BUN ¹ reduert HDL (lipoprotein med høy tetthet)
Nevrologiske sykdommer		svimmelhet hypestesi søvnløshet	ataksi nevropati vertigo

Organklasser tem (MedDRA-terminologi*)	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
			hyperestesi depresjon ^{1,2,3} uro
Øyesykdommer		tørre øyne øyelidelser	grå stær ^{1,2,3} amblyopi ³ synsfeltdefekter lesjoner i kornea synsforstyrrelser ^{1,2,3} blefaritt konjunktivitt ³
Sykdommer i øre og labyrint		døvhets	ørelidelse
Hjertesykdommer			takykardi
Karsykdommer		perifert ødem	blødninger hypertensjon ødem ³ vasodilatasjon ^{1,2,3} åreknuter
Gastrointestinale sykdommer		oppkast diaré ^{1,3} kvalme ³ anoreksi ¹ unormale resultater fra leverfunksjonstester chelit ² tørr munn ^{2,3} forstoppelse flatulens	pankreatitt ^{1,3} leversvikt gastrointestinale lidelser ¹
Hud- og underhudssykdommer	eksfoliativ dermatitt pruritus utslett	sår alopeci ¹ hudhypertrofi hudnoduler akne svette tørr hud ^{2,3} hudlidelser	serøs tørking ¹ herpes simplex pustulært utslett misfarget hud ³ hårlidelser ¹ neglelidelser ^{1,3}
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		skjelettsmerter artralgi myalgi	myasteni ¹
Sykdommer i nyre og urinveier			albuminuri ^{1,3} unormal nyrefunksjon
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	smerter hodepine asteni	allergiske reaksjoner infeksjon frysninger ¹ magesmerter endrede hormonnivåer ¹	neoplasme feber ^{1,2,3} cellulitt parasittinfeksjon lidelser i slimhinnene ³

Organklasser tem (MedDRA-terminologi*)	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
			ryggsmerter ^{1,2,3} unormale resultater fra laboratorieprøver

- 1: bivirkninger notert med økt hyppighet når beksaroten ble administrert med en dose på >300 mg/m²/dag.
- 2: bivirkninger notert med økt hyppighet når beksaroten ble administrert med en dose på 300 mg/m²/dag hos kreftpasienter uten CTCL.
- 3: bivirkninger notert med økt hyppighet når beksaroten ble administrert med en dose på >300 mg/m²/dag (sammenlignet med administrasjon av 300 mg/m²/dag) hos kreftpasienter uten CTCL.

Ytterligere bivirkninger observert ved bruk utenfor anbefalt dose og indikasjon (f. eks. ved CTCL med en startdose på >300 mg/m²/dag, eller hos kreftpasienter uten CTCL):

Nylig observerte bivirkninger

ekchymose, petekkier, unormale hvite blodlegemer, redusert tromboplastin, unormale erythrocytter, dehydrering, økt gonadotroft luteiniserende hormon, vekttap, økt alkalisk fosfatase, økt kreatininfosfokinase, økt lipase, hyperkalsemi, migræne, perifer nevritt, parastesi, hypertoni, forvirring, angst, følelsesmessig ustabilitet, somnolens, redusert libido, nervøsitet, tap av nattesyn, nystagmus, lakrimasjonslidelser, tinnitus, smaksforvrengning, brystmerter, arytmi, perifer vaskulær lidelse, generalisert ødem, hemoptyse, dyspné, økt hosting, sinusitt, faryngitt, dysfagi, sårdannelse i munnen, oral moniliasis, stomatitt, dyspepsi, tørste, unormal avføring, eruktasjon, vesikobulløst utslett, makulopapulært utslett, benkramper, hematuri, influensasymptomer, bekkensmerter og kroppslukt.

Enkle observasjoner av følgende ble også rapportert: benmargsdepresjon, redusert protrombin, redusert gonadotroft luteiniserende hormon, økt amylase, hyponatremi, hypokalemi, hyperurikemi, hyperkolesterolemi, hypolipemi, hypomagnesemi, unormal gange, stupor, cirkumoral parestesi, tankeforstyrrelser, øyesmerter, hypovolemi, subduralt hematoma, kongestiv hjertesvikt, palpitasjoner, epistaksi, vaskulær anomali, vaskulære lidelser, blekhet, pneumoni, respirasjonslidelser, lungelidelser, pleurale lidelser, cholecystitt, leverskade, gulsott, kolestatisk gulsott, melena, oppkast, laryngismus, tenesmus, rhinitt, økt appetitt, gingivitt, herpes zoster, psoriasis, furunkulose, kontakteksem, seborré, lichenoid dermatitt, artritt, leddlidelser, urinretensjon, svekket urinering, polyuri, nokturni, impotens, unormal urinering, brystforstørrelse, karsinom, fotosensitivitetsreaksjoner, ansiktsødem, illebefinnende, virusinfeksjon, forstørret abdomen.

Det ble registrert en høyere forekomst av de fleste bivirkningene ved høyere doser enn 300 mg/m²/dag. Disse gikk vanligvis tilbake uten sekvele ved dosereduksjon eller legemiddelseponering. Blant totalt 810 pasienter, inkludert pasienter uten malignitet, behandlet med beksaroten, var det imidlertid tre alvorlige bivirkninger med døden til følge (akutt pankreatitt, subduralt hematoma og leversvikt). Av disse var leversvikt, som senere ble påvist å ikke være forbundet med beksaroten, den eneste bivirkningen som oppstod hos en CTCL-pasient.

Hypotyreose oppstår vanligvis 4-8 uker etter behandlingsstart. Det kan være asymptomatisk, reagerer på behandling med tyroksin og går tilbake ved legemiddelseponering.

Beksaroten har en annen bivirkningsprofil enn andre orale, ikke-retinoide X-reseptorer (RXR) – selektive retinoide legemidler. På grunn av den primære RXR-bindingsaktiviteten, er det mindre sannsynlig at beksaroten forårsaker mukokutantoksitasitet, negle- og hårtoksitasitet, artralgi og myalgi, som det rapporteres om hyppig med retinsyrereseptor-bindende (RAR) legemidler.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Det er ikke rapportert om kliniske erfaringer med overdosering av Targretin. Overdoser må behandles med aktuell pleie for tegnene og symptomene som pasienter har.

Det er administrert doser opptil 1000 mg/m²/dag med beksaroten ved kliniske studier uten forekomst av akutte toksiske effekter. Enkeltdoser på 1500 mg/kg (9000 mg/m²) og 720 mg/kg (14 400 mg/m²) ble tolerert uten signifikant toksisitet hos henholdsvis rotter og hunder.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: andre antineoplastiske midler, ATC-kode: L01XF03

Virkningsmekanisme

Beksaroten er en syntetisk forbindelse som virker biologisk gjennom selektiv binding og aktivering av de tre RXRene: α , β , og γ . Når disse reseptorene er aktivert, fungerer de som transkripsjonsfaktorer som regulerer prosesser som celledifferensiering og -forming, apoptose og insulinsensibilisering. RXRers evne til å danne heterodimerer med forskjellige reseptorpartnere som er viktige for cellefunksjonen og i fysiologien indikerer at de biologiske aktivitetene til beksaroten er mer allsidige enn aktivitetene til forbindelser som aktiverer RARer. *In vitro* hemmer beksaroten veksten av tumorcellelinjer av hematopoetisk og skvamøs celleopprinnelse.

In vivo forårsaker beksaroten tumorregresjon hos noen dyremodeller, og forhindrer tumorinduksjon hos andre. Den nøyaktige virkningsmekanismen til beksaroten ved behandling av kutant T-cellelymfom (CTCL) er ukjent.

Klinisk effekt

Beksarotenkapsler ble vurdert i kliniske studier av 193 pasienter med CTCL. Av disse hadde 93 sykdom i fremskredet tilstand refraktært til tidligere systemisk behandling. Blant de 61 pasientene som ble behandlet med en innledende dose på 300 mg/m²/dag var den generelle responshyppigheten i henhold til en global vurdering utført av lege, 51 % (31/61) med en klinisk komplett respons hyppighet på 3 %. Respons ble også påvist ved en totalvurdering av fem kliniske tegn (overflateområde, erytem, plakkforhøyelse, avflassing og hypo-/hyperpigmentering), der også alle ekstrakutane CTCL-manifestasjoner ble vurdert. Den generelle respons hyppigheten i henhold til denne totalvurderingen var 31 % (19/61) med en klinisk komplett respons hyppighet på 7 % (4/61).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Absorpsjon/doseproporsjoner: Farmakokinetikken var lineær opptil en dose på 650 mg/m². Endelig halveringstid var vanligvis på mellom én og tre timer. Etter gjentatt administrasjon av daglig enkeltdose ved dosenivåer ≥ 230 mg/m², var $C_{\max}$ og AUC hos enkelte pasienter under respektive enkeltdoseverdier. Det ble ikke observert tegn på langsiktig akkumulering. Ved anbefalt daglig

startdosenivå (300 mg/m²), var de farmakokinetiske parametrene for beksaroten i enkeltdose og gjentatt daglig dose tilsvarende.

Distribusjon

Proteinbinding/distribusjon: Beksaroten bindes (>99 %) til proteiner i plasma. Opptaket av beksaroten i organer eller vev har ikke vært evaluert.

Biotransformasjon

Metabolisme: Beksarotenmetabolitter i plasma omfatter 6- og 7-hydroksybeksaroten og 6- og 7-oxo-beksaroten. Studier *in vitro* antyder glukoronidering som en metabolsk bane, og at cytokrom P450 3A4 er det sentrale cytokrome P450-isozymer som er ansvarlig for dannelsen av oksidative metabolitter. På grunnlag av bindingen *in vitro* og den retinoide reseptoraktiveringsprofilen til metabolittene samt de relative mengdene individuelle metabolitter i plasma, mener man at metabolittene har liten virkning på den farmakologiske profilen til retinoid reseptoraktivering av beksaroten.

Eliminasjon

Utskillelse: Verken beksaroten eller dets metabolitter utskilles i urin i noen signifikant mengde. Anslått renal clearance for beksaroten er under 1 ml/minutt. Nyrene er ingen signifikant utskillingsvei for beksaroten.

Farmakokinetikk i spesielle populasjoner

Alder: Basert på populasjonsfarmakokinetiske analyser med data fra 232 pasienter ≥ 65 år og 343 pasienter < 65 år, har alder ingen statistisk signifikant effekt på farmakokinetikken til beksaroten.

Vekt og kjønn: Basert på populasjonsfarmakokinetiske analyser med data fra 614 pasienter med en vekt fra 26 kg til 145 kg, er clearance av beksaroten økende med økende kroppsvekt. Kjønn har ingen statistisk signifikant effekt på farmakokinetikken til beksaroten.

Rase: Basert på populasjonsfarmakokinetiske analyser med data fra 540 kaukasiere og 44 svarte pasienter, er farmakokinetikken til beksaroten lik hos svarte og kaukasiere. Det er ikke tilstrekkelige data til å vurdere potensielle forskjeller i farmakokinetikken til beksaroten hos andre raser.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Beksaroten er ikke gentoksisk. Karsinogenisitetstudier er ikke utført. Fertilitetsstudier er ikke utført, men hos seksuelt umodne hannhunder ble det imidlertid sett en reversibel aspermatogenese (28-dagers studie) og testikkeldegenerering (91-dagers studie). Når beksaroten ble administrert i seks måneder til seksuelt modne hunder, ble det ikke sett noen testikulære virkninger. Virkninger på fertiliteten kan ikke utelukkes. Beksaroten var, som de fleste andre retinoider, teratogent og embryotoksisk ved dyreforsøk ved samme systemiske eksponering som den som kan oppnås klinisk hos mennesker. Irreversible katarakter som omfattet posteriort område av linsen oppstod hos rotter og hunder behandlet med beksaroten ved samme systemiske eksponering som den som kan oppnås klinisk hos mennesker. Etiologien ved dette funnet er ukjent. En bivirkning av langvarig beksarotenbehandling på kataraktdannelse hos mennesker er ikke utelukket.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Kapselinnhold:

Makrogol
Polysorbat
Povidon
Butylhydroksyanisol

Kapselskall:

Gelatin
Sorbitol-spesialglyserinblanding (glyserin, sorbitol, sorbitolanhydrid (1,4-sorbitan), mannitol og vann)
Titandioksid (E171)
Trykkfarge (SDA-35A-alkohol (etanol & etylacetat), propylenglykol (E1520), jernoksid svart (E172), polyvinylacetatftalat, rensset vann, isopropanol, makrogol 400, ammoniumhydroksid 28 %)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Hold beholderen tett lukket.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Flasker av polyetylen med høy tetthet med barnesikker lukking, inneholder 100 kapsler.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.
Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/01/178/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 29. mars 2001

Dato for siste fornyelse: 24. april 2006

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Creapharm Industry
29 rue Leon Faucher
51100 Reims
Frankrike

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Ikke relevant.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE OG DEN INDRE EMBALLASJE

TEKST TIL YTRE EMBALLASJE OG FLASKEETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN

Targretin 75 mg kapsler, myke
Beksaroten

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

En kapsel inneholder 75 mg beksaroten.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder sorbitol. Les pakningsvedlegget før bruk

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

100 kapsler, myke

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.
Svelges hele.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Hold beholderen tett lukket.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/01/178/001/NO

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Targretin 75 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

TARGRETIN 75 mg kapsler, myke Beksaroten

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Targretin er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Targretin
3. Hvordan du bruker Targretin
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Targretin
6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon

1. Hva Targretin er og hva det brukes mot

Virkestoffet i Targretin, beksaroten, tilhører en gruppe legemidler kalt retinoider, som er beslektet med A-vitamin.

Targretin brukes av pasienter med fremskreden kutan T-cellelymfom (CTCL) som ikke har reagert på andre behandlingsmetoder. CTCL er en lidelse der enkelte celler i kroppens immunforsvar, som kalles T-lymfocytter, blir angrepet av kreft og påvirker huden.

2. Hva du må vite før du bruker Targretin

Bruk ikke Targretin:

- dersom du er allergisk overfor beksaroten eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du er gravid eller ammer, eller hvis du kan bli gravid og ikke bruker effektiv prevensjon.
- dersom du tidligere har hatt pankreatitt, har ukontrollerte forhøyede verdier av lipider (fett) i blodet (høyt kolesterolnivå eller høyt nivå av blodtriglyserider), har en lidelse kalt A-hypervitaminose, har ukontrollert tyreoidlidelse, har utilstrekkelig leverfunksjon eller en pågående systemisk infeksjon.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege før du bruker Targretin

- dersom du har kjent overfølsomhet overfor retinoider (beslektet med A-vitamin), har en leversykdom, har høyt blodlipidnivå eller tar medisiner som kan forårsake høyt blodlipidnivå, har ukontrollert diabetes mellitus (sukkersyke), har hatt sykdommer i galleblære eller galleveier eller har høyt alkoholforbruk.
- dersom du har hatt problemer med mental helse, inkludert depresjon, aggressive tendenser eller humørsvingninger. Dette er fordi Targretin kan påvirke humøret ditt.

Det kan være nødvendig å bestemme ditt fastende blodlipidnivå før behandlingen starter, deretter ukentlig og så hver måned under bruk av dette legemiddelet.

Blodprøver for å måle funksjonen til lever og skjoldbruskkjertel og for å overvåke antall røde og hvite blodlegemer blir tatt før behandlingsstart, og foretas jevnlig under behandlingen.

Periodiske øyeundersøkelser kan være nødvendig hvis du opplever synsforstyrrelser mens du bruker dette legemiddelet.

Utsett deg så lite som mulig for sollys, og unngå solarium.

Ikke ta over 15 000 internasjonale enheter (IE) A-vitamintilskudd per dag i løpet av behandlingen.

Problemer med mental helse

Du merker kanskje ikke enkelte endringer i humøret ditt og atferden din, så det er viktig at du forteller venner og familie at dette legemidlet kan påvirke humøret ditt og atferden din. De kan kanskje merke disse endringene og hjelpe deg å identifisere eventuelle problemer som du må snakke med legen om.

Barn og ungdom

Targretin må ikke gis til barn eller ungdom.

Andre legemidler og Targretin

Rådfør deg med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler som

- ketokonazol og itrakonazol (brukes mot soppinfeksjoner),
- erytromycin, klaritromycin og rifampicin (brukes mot bakterieinfeksjoner),
- fenytoin og fenobarbital (brukes mot epilepsi),
- gemfibrozil (brukes for å redusere høye nivåer av fett som triglyserider og kolesterol i blodet),
- A-vitamintilskudd, proteasehemmere (brukes mot virusinfeksjoner),
- tamoksifen (brukes mot enkelte krefttyper),
- deksametason (brukes mot betennelser),
- insulin, legemidler som øker utskillelsen av insulin og legemidler som øker insulinfølsomheten (brukes mot diabetes mellitus).

Dette er viktig, da bruk av flere legemidler samtidig kan styrke eller svekke effekten av legemidlene.

Inntak av Targretin sammen med mat og drikke

Targretin bør inntas samtidig med måltid (se avsnitt 3). Hvis du spiser grapefrukt eller drikker grapefruktjuice regelmessig må du rådføre deg med lege, da dette kan påvirke kroppens reaksjon på Targretin-behandlingen.

Graviditet og amming

Targretin kan være skadelig for et ufødt barn. IKKE bruk Targretin hvis du er gravid eller ammer.

Rådfør deg med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Hvis du er i fertil alder, må du ta en graviditetstest innen én uke før behandlingsstart, som bekrefter at du ikke er gravid. Du må bruke effektiv prevensjon hele tiden, fra én måned før behandlingsstart til én måned etter at du slutter å ta Targretin. Vi anbefaler at to pålitelige prevensjonsmidler brukes samtidig. Hvis du bruker hormonell prevensjon (f.eks. p-piller) må du diskutere dette med legen din.

Hvis du er mann, og partneren din er gravid eller kan bli gravid, må du bruke kondom under samleie under bruk av beksaroten, og i minst én måned etter siste dose.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er ikke kjent om Targretin påvirker evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Hvis du føler deg svimmel eller får synsforstyrrelser under behandlingen, må du ikke kjøre bil eller bruke maskiner.

Targretin inneholder sorbitol og butylhydroksyanisol

Targretin inneholder en liten mengde av sorbitol (en type sukker). Hvis legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noene sukkertyper, må du kontakte legen din før du bruker dette legemidlet. Butylhydroksyanisol kan forårsake irritasjon i slimhinnene, og derfor må kapslene svelges hele og ikke tygges.

3. Hvordan du bruker Targretin

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Legen din vil foreskrive en dose som er egnet for deg.

Den anbefalte dosen er vanligvis 4-10 kapsler én gang om dagen. Ta foreskrevet antall kapsler til samme tid hver dag sammen med et måltid. Kapslene kan tas umiddelbart før, samtidig med eller umiddelbart etter måltidet. Kapslene må svelges hele, ikke tygges.

Hvor lenge du skal bruke Targretin

Selv om noen pasienter opplever forbedringer i løpet av de første ukene, trenger de fleste pasienter flere måneder med behandling før det oppstår forbedringer.

Dersom du tar for mye av Targretin

Hvis du har tatt mer enn den foreskrevne dosen Targretin, må du kontakte legen din.

Dersom du har glemt å ta Targretin

Hvis du glemmer å ta en dose, tar du den daglige dosen sammen med neste måltid samme dag, deretter tar du dosen din som vanlig neste dag. Du må ikke ta en dobbelt dose på samme dag som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Targretin

Legen din skal avgjøre hvor lenge du skal ta Targretin, og når behandlingen kan stoppes. Ikke slutt å bruke legemidlet før legen din ber deg om det.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet ha bivirkninger, men ikke alle får det.

Informér lege nå snart som mulig dersom du føler at tilstanden din forverres under bruk av Targretin. Noen ganger er det nødvendig å justere dosen eller avbryte behandlingen. Legen din informerer deg om hva du skal gjøre.

Følgende bivirkninger ble rapportert hos pasienter med CTCL som ble behandlet med anbefalt startdose med kapsler.

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 pasienter):

Lavt antall hvite blodlegemer.

Redusert tyreoidhormonnivå.

Forhøyet blodfett (triglyserider og kolesterol).

Hudreaksjoner (kløe, rødme, irritasjon, avflassing).

Hodepine, tretthet, smerter.

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 pasienter):

Lavt antall røde blodlegemer, forstørrede lymfeknuter, forverret lymfom.

Tyreoidlidelser.

Forhøyet leverenzymnivå, svekket nyrefunksjon, lavt blodproteinnivå, vektøkning.

Søvnløshet, svimmelhet, redusert hudfølsomhet.

Tørre øyne, hørselstap, unormale følelser i øynene, inkludert irritasjon og tunghet.

Hovenhet i ben og armer.

Kvalme, diaré, tørr munn, tørre lepper, manglende appetitt, forstoppelse, luft i magen, unormale resultater av leverfunksjonstester, oppkast.

Tørr hud, hudlidelser, hårtap, hudsår, akne, fortykkelser av huden, hudnoduler, økt svette.

Leddsmerter, skjelettsmerter, muskelsmerter.

Frysninger, magesmerter, allergiske reaksjoner, infeksjon.

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 pasienter):

Blodlidelser, eosinofili, leukocytose, lymfocytose, purpura, forhøyet og redusert antall blodplater.

Overaktiv skjoldbruskkjertel.

Forhøyet bilirubinnivå i blodet, svekket nyrefunksjon, podagra, redusert HDL-kolesterolnivå.

Uro, balanseproblemer, depresjon, økt hudfølsomhet ved berøring, unormale nervefølelser, svimmelhet.

Unormalt syn, uklart syn, betennelse i øyelokkene, grå stær, betennelse i den hvite delen av øyet, lesjoner i hornhinnen, ørelidelser, defekter i synsfeltet.

Hovenhet, blødning, høyt blodtrykk, raske hjerteslag, synlige åreforstørrelser, utvidede blodkar.

Gastrointestinale lidelser, leversvikt, betennelse i bukspyttkjertelen.

Håreudbrot, herpes simplex, neglelidelser, pustulært utslett, serøs væsking, misfarget hud.

Muskelsvekkelse.

Proteiner i urinen, unormal nyrefunksjon.

Ryggsmerter, hudinfeksjon, feber, parasittinfeksjon, unormale resultater av laboratorieprøver, lidelser i slimhinnene, tumor.

Sjeldne, dødelige bivirkninger er akutt betennelse i bukspyttkjertelen, blødninger i hodet og leversvikt.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i **Appendix V**. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Targretin

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares ved høyst 30 °C. Hold beholderen tett lukket.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Targretin

Hver kapsel med Targretin inneholder 75 mg av virkestoffet beksaroten. Kapselen inneholder også hjelpestoffene makrogol, polysorbat, povidon og butylhydroksyanisol.

Kapselskallet består av gelatin, sorbitol-spesialglyserinblanding (glyserin, sorbitol, sorbitolanhydrider (1,4-sorbitan), mannitol og vann), titandioksid (E171) og trykkfarge (SDA-35A-alkohol (etanol & etylacetat), propylenglykol (E1520), jernoksid svart (E172), polyvinylacetatftalat, rensset vann, isopropanol, makrogol 400, ammoniumhydroksid 28 %).

Hvordan Targretin ser ut og innholdet i pakningen

Targretin leveres som myke kapsler som skal tas gjennom munnen. De leveres i en hvit plastflaske med 100 kapsler.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

Creapharm Industry
29 rue Leon Faucher
51100 Reims
Frankrike

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.