

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELST NAMN

Targretin 75 mg mjuka kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje kapsel innehåller 75 mg bexaroten.

Hjälpämne med känd effekt: sorbitol

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELST FORM

Mjuk kapsel

Gräddvit kapsel som innehåller en flytande suspension och är märkt "Targretin".

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Targretin är indicerat för behandling av vuxna patienter med hudmanifestationer i framskridet stadium av kutant T-cells lymfom (CTCL), som är resistent mot minst en systemisk behandling.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med bexaroten skall endast inledas och utföras av läkare med erfarenhet av behandling av patienter med CTCL.

Dosering

Den rekommenderade initialdosen är 300 mg/m²/dag. Initialdosen beräknas enligt kroppsyta på följande sätt:

Tabell 1 Rekommenderad initialdosInitialdosnivå (300 mg/m ² /dag)		Antal Targretin-kapslar om 75 mg
Kroppsyta (m ²)	Total daglig dos (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

Riktlinjer för dosjustering

Dosen på 300 mg/m²/dag kan justeras till 200 mg/m²/dag och därefter till 100 mg/m²/dag, eller utsättas tillfälligt, om detta är nödvändigt på grund av toxicitet. När toxiciteten är under kontroll kan doserna försiktigt justeras uppåt. Med lämplig klinisk övervakning kan enskilda patienter dra nytta av doser på mer än 300 mg/m²/dag. Doser över 650 mg/m²/dag har inte utvärderats hos patienter med CTCL. Vid kliniska försök administrerades bexaroten i upp till 118 veckor till patienter med CTCL. Behandlingen skall fortsätta så länge patienten har nytta av den.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för bexaroten hos barn (under 18 år) har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Äldre patienter

Av det totala antalet patienter med CTCL som har deltagit vid kliniska försök var 61% 60 år eller äldre, medan 30% var 70 år eller äldre. Inga allmänna skillnader rörande säkerhet observerades mellan patienter över och under 70 år. Större känslighet för bexaroten bland enskilda äldre patienter kan däremot inte uteslutas. Standarddosen skall användas för äldre.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Inga formella studier har utförts på patienter med njurinsufficiens. Kliniska farmakokinetiska uppgifter indikerar att utsöndring av bexaroten och dess metaboliter i urin är en mindre betydelsefull elimineringsväg för substansen. Renalt clearance uppskattades till mindre än 1 ml/minut hos alla studerade patienter. Med hänsyn till att data är begränsade skall dock patienter med nedsatt njurfunktion övervakas noggrant under behandling med bexaroten.

Administreringssätt

Oral användning.

Targretin kapslar skall tillföras som oral, daglig engångsdos vid måltid (se avsnitt 4.5). Kapseln ska inte tuggas.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1

Graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder som inte använder effektiva antikonceptionsmedel

Pankreatit i anamnesen

Okontrollerad hyperkolesterolemi

Okontrollerad hypertriglyceridemi

Hypervitaminos A

Okontrollerad sköldkörtelsjukdom

Nedsatt leverfunktion

Pågående systemisk infektion

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Targretin kapslar skall användas med försiktighet till patienter med känd överkänslighet för retinoider. Inga kliniska korsreaktioner har observerats. Patienter som använder bexaroten skall ej ge blod för blodöverföring. Butylhydroxianisol som ingår i Targretin kan irritera slemhinnorna, varför kapslarna måste sväljas hela utan att tuggas.

Lipider

Vid kliniska studier har man identifierat hyperlipidemi som en biverkning förknippad med användning av bexaroten. Bestämning av blodlipider (triglycerider och kolesterol) på fastande mage skall utföras innan behandlingen med bexaroten inleds och varje vecka tills lipidsvaret på bexaroten har fastställts. Svaret kommer vanligtvis inom två till fyra veckor. Därefter bör lipidnivåerna kontrolleras minst 1 gång i månaden. Triglycerider på fastande mage skall vara normala eller normaliseras med lämplig intervention innan behandlingen med bexaroten inleds. Man bör försöka upprätthålla en triglyceridnivå under 4,52 mmol/l för att minska risken för kliniska följdtilstånd. Om halten triglycerider på fastande mage är hög eller ökar under behandlingen, rekommenderas antilipemisk behandling och, om nödvändigt, reduktion av bexarotendosen (från 300 mg/m²/dag till 200 mg/m²/dag och vid behov till 100 mg/m²/dag) eller utsättande av behandlingen. Uppgifter från kliniska studier tyder på att bexarotekoncentrationen inte påverkas av samtidig administrering av atorvastatin. Samtidig tillförsel av gemfibrozil leder emellertid till väsentliga öknings av plasmakoncentrationen av bexaroten. Samtidig administrering av gemfibrozil och bexaroten rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.5). Ökning av serumkolesterolhalten skall behandlas enligt nuvarande medicinsk praxis.

Pankreatit

Akut pankreatit i samband med förhöjda serumtriglycerider har rapporterats vid kliniska studier. Patienter med CTCL och riskfaktorer för pankreatit (t.ex. tidigare pankreatitepisoder, okontrollerad hyperlipidemi, hög alkoholkonsumtion, okontrollerad diabetes mellitus, gallsjukdom och intag av läkemedel kända för att öka triglyceridnivån eller för att vara förknippade med pankreatisk toxicitet) skall behandlas med bexaroten, endast om potentiella fördelar uppväger riskerna.

Onormal leverfunktionstest (LFT)

Förhöjda LFT-värden förknippade med användning av bexaroten har rapporterats. Enligt uppgifter från pågående kliniska försök föll de ökade LFT-värdena inom en månad hos 80% av patienterna efter att dosen minskades eller behandlingen utsattes. LFT-värden skall fastställas innan behandlingen inleds, kontrolleras noga varje vecka under den första månaden och därefter varje månad. Man skall överväga tillfälligt eller permanent utsättande av bexarotenbehandlingen om testvärdena blir högre än tre gånger den övre gränsen för normala värden för SGOT/AST, SGPT/ALT eller bilirubin.

Förändringar uppvisade vid test av sköldkörtelfunktion

Tester av sköldkörtelfunktionen har uppvisat förändringar hos patienter behandlade med bexaroten. Den oftast observerade förändringen är en reversibel minskning av sköldkörtelhormon (totalt tyroxin [total T₄]) och tyreostimulerande hormon (TSH). Tyreoideafunktionsvärden skall bestämmas innan behandlingen påbörjas och därefter kontrolleras minst varje månad under behandlingen samt vid symptom som tyder på hypotyreoidism. Patienter som använder bexaroten och som har uppvisat symptomatisk hypotyreoidism har behandlats med sköldkörtelhormon varvid symptomen har försvunnit.

Leukopeni

Leukopeni i samband med behandling med bexaroten har rapporterats vid kliniska studier. De flesta fall återställdes när dosen minskades eller behandlingen utsattes. Leukocyträkning med differentialräkning skall utföras innan behandlingen inleds, varje vecka under den första månaden och därefter varje månad.

Anemi

Anemi i samband med behandling med bexaroten har rapporterats vid kliniska studier. Hemoglobin skall bestämmas innan behandlingen inleds, varje vecka under den första månaden och därefter varje månad. Eventuell minskning av hemoglobin skall behandlas enligt nuvarande medicinsk praxis.

Psykiska störningar

Depression, försämring av befintlig depression, oro/ångest och humörsvängningar har rapporterats hos patienter som behandlats med systemiska retinoider, inklusive bexaroten. Särskild försiktighet bör iaktas för patienter med depression i anamnesen. Patienter bör övervakas beträffande tecken på depression och remitteras till lämplig behandling om nödvändigt. Medvetenhet hos familj eller vänner kan vara till hjälp för att upptäcka en försämring av patientens psykiska hälsa.

Linsgrumling

Efter bexaroten behandlingen uppvisade somliga patienter tidigare oupptäckt linsgrumling eller förändringar i redan befintlig linsopacitet som var oberoende av behandlingstidens längd och dosnivå. Om hänsyn tas till den höga frekvensen katarakt hos äldre, kunde inget samband mellan behandling med bexaroten och linsgrumling beläggas. Man kan dock inte utesluta möjligheten att behandling med bexaroten över en längre period påverkar uppkomsten av linsgrumling hos människan. Varje patient som behandlas med bexaroten och som känner av synsvårigheter bör därför genomgå lämplig oftalmologisk undersökning.

Vitamin A-tillskott

På grund av förhållandet mellan bexaroten och A-vitamin skall patienter rådas att begränsa intaget av extra vitamin A till ≤ 15.000 IE/dag för att undvika eventuell toxisk effekt.

Patienter med diabetes mellitus

Försiktighet skall iaktas vid administrering av bexaroten till patienter som använder insulin, medel som förstärker insulinutsöndring (t.ex. sulfonylureas) eller insulin-sensibiliserande medel (t.ex. tiazolidinedioner). Bexaroten kan nämligen potentiellt förstärka dessa medels verkan och därigenom orsaka hypoglykemi. Inga fall av hypoglykemi i samband med behandling med bexaroten som monoterapi har rapporterats.

Ljuskänslighet

Användning av vissa retinoider har kopplats till ljuskänslighet. Man bör råda patienter att minimera exponeringen för solljus och att undvika solarium under bexarotenbehandlingen, eftersom *in vitro* uppgifter tyder på att bexaroten möjligen kan ha en ljussensibiliserande verkan.

Perorala antikonceptionsmedel

Bexaroten kan möjligen inducera metaboliserande enzym och därigenom teoretiskt minska effekten av östro-progestiva antikonceptionsmedel. Vid behandling av en kvinna i fertil ålder med bexaroten, krävs därför också ett tillförlitligt icke-hormonellt antikonceptionsmedel, eftersom bexaroten tillhör en terapeutisk klass för vilken risken för missbildningar är hög i människa.

Pediatrik population

Targretin rekommenderas inte för användning hos barn (under 18 år).

Då Targretin innehåller en liten mängd sorbitol. Patienter med följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: fruktosintolerans.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekter av andra substanser på bexaroten

Inga formella studier har utförts för att utvärdera bexarotens interaktioner med andra läkemedel. På grund av bexarotens oxidativa metabolism genom cytokrom P450 3A4 (CYP3A4), kan samtidig tillförsel av andra CYP3A4-substrat såsom ketokonazol, itraconazol, proteashämmare, klaritromycin och erytromycin teoretiskt leda till förhöjda bexarotenkoncentrationer i plasma.

Vidare kan samtidig tillförsel av CYP3A4-inducerare såsom rifampicin, fenytoin, dexametason eller fenobarbital teoretiskt leda till en sänkning av bexarotenkoncentrationer i plasma.

Försiktighet bör iakttas vid kombination med CYP3A4-substrat som har snäv terapeutisk marginal dvs. immunsuppressiva medel (cyklosporin, takrolimus, sirolimus) samt cytotoxiska medel, som metaboliseras av CYP3A4, dvs. cyklofosfamid, etoposid, finasterid, ifosfamid, tamoxifen och vinkaalkaloider.

En populationsanalys av bexarotenkoncentrationer i plasma hos patienter med CTCL visade att samtidig tillförsel av gemfibrozil ledde till väsentligt ökade nivåer. Mekanismen för denna interaktion är okänd. Under liknande förhållanden påverkades bexarotenkoncentrationerna inte av samtidig tillförsel av atorvastatin eller levotyroxin. Samtidig administrering av gemfibrozil och bexaroten rekommenderas inte.

Effekter av bexaroten på andra substanser

Det finns tecken på att bexaroten kan inducera CYP3A4. Upprepad tillförsel av bexaroten kan därför leda till en autoinduktion av dess egen metabolism och, i synnerhet vid dosnivåer över 300 mg/m²/dag, öka nedbrytningshastigheten och minska koncentrationerna i plasma av andra ämnen som metaboliseras av cytokrom P450 3A4, såsom tamoxifen. Bexaroten kan exempelvis minska effekten av perorala antikonceptionsmedel (se avsnitt 4.4 och 4.6).

Bexaroten kan förstärka effekten av insulin, medel som förstärker insulinutsöndringen (t.ex. sulfonylureas), eller insulinsensibiliserande medel (t.ex. tiazolidinedioner), vilket kan resultera i hypoglykemi (se avsnitt 4.4)

Interaktioner vid laboratorietester

CA125 assay-värden hos patienter med ovariecancer kan förhöjas vid behandling med bexaroten.

Interaktioner med föda

I alla kliniska studier instruerades patienterna att ta Targretin kapslarna tillsammans med eller omedelbart efter en måltid. I en klinisk studie var AUC- och C_{max} -värdena för bexaroten i plasma väsentligt högre efter intag av en fettrik måltid än efter intag av glukoslösning. Uppgifter om säkerhet och effekt från kliniska försök är baserade på tillförsel tillsammans med föda och det rekommenderas därför att Targretin administreras med föda.

På grund av bexarotens oxidativa metabolism genom cytokrom P450 3A4, kan grapefruktjuice teoretiskt öka bexarotenkoncentrationen i plasma.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med bexaroten saknas. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter. Baserad på jämförelsen mellan djur- och patientexponering för bexaroten har ingen säkerhetsmarginal för human teratogenicitet visats (se avsnitt 5.3). Bexaroten är kontraindicerat vid graviditet (se avsnitt 4.3).

Om detta läkemedel oavsiktligt används under graviditet eller om en patient blir gravid under behandling med läkemedlet, skall patienten informeras om de potentiella riskerna för fostret.

Preventivmetoder hos män och kvinnor

Kvinnor i fertil ålder måste använda tillförlitliga antikonceptionsmedel när bexaroten används. Ett negativt, känsligt graviditetstest (t.ex. beta-humant koriont gonadotropin, beta-HCG, i serum) måste erhållas under veckan innan bexarotenbehandlingen inleds. Effektiv kontraception måste tillämpas från tidpunkten för den negativa graviditetstesten tills behandlingen inleds,

under behandlingen och i minst en månad efter avslutad behandling. När kontraception måste tillämpas, rekommenderas samtidig användning av två pålitliga metoder. Bexaroten kan möjligen inducera metaboliska enzymer och därigenom teoretiskt minska effekten av östro-progestiva antikonceptionsmedel (se avsnitt 4.5). Om man avser behandla en kvinna i fertil ålder med bexaroten, rekommenderas också ett tillförlitligt icke-hormonellt antikonceptionsmedel. Manliga patienter med sexuella partners som är gravida, eventuellt gravida eller som kan bli gravida, måste använda kondom vid samlag medan de behandlas med bexaroten och i minst en månad efter den sista dosen.

Amning

Det är inte känt huruvida bexaroten utsöndras i modersmjölk. Bexaroten skall inte administreras till ammande kvinnor.

Fertilitet

Det finns inga data från människa om bexarotens effekt på fertilitet. Vissa effekter har dokumenterats hos hanhundar (se avsnitt 5.3). Effekter på fertiliteten kan inte uteslutas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts. Yrsel och synsvårigheter har emellertid rapporterats hos patienter som tar Targretin. Patienter som får yrsel eller synsvårigheter under behandlingen skall inte framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen

Säkerheten hos bexaroten har undersökts i kliniska studier med 193 patienter med CTCL, som behandlades med bexaroten i upp till 118 veckor, och 420 patienter med annan cancer än CTCL i andra studier.

Hos 109 patienter med CTCL behandlade med den rekommenderade initialdosen på 300 mg/m²/dag var de oftast rapporterade biverkningarna för Targretin, hyperlipidemi (huvudsakligen förhöjda triglyceridvärden) 74%), hypotyreoidism (29%), hyperkolesterolemi (28%), huvudvärk (27%), leukopeni (20%), pruritus (20%), asteni (19%), hudutslag (16%), exfoliativ dermatit (15%) och smärta (12%).

Tabell över biverkningar

Följande biverkningar relaterade till Targretin rapporterades under kliniska studier med patienter med CTCL (N=109) behandlade med den rekommenderade initialdosen på 300 mg/m²/dag. Frekvensen biverkningar klassificeras som mycket vanliga (>1/10), vanliga (>1/100, <1/10), mindre vanliga (>1/1 000, <1/100), sällsynta (>1/10 000, <1/1 000) och mycket sällsynta (<1/10 000).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 2 Biverkningar rapporterade i patienter i kliniska prövningar

Organsystem (MedDRA-terminologi*)	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
Blodet och lymfsystemet	Leukopeni	Lymfomliknande reaktion Lymfadenopati, Hypokrom anemi ^{1,2,3}	Bloddyskrasi Purpura Koagulationsrubbnings Ökad koagulationstid ^{2,3}

Organsystem (MedDRA-terminologi*)	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
			Anemi ¹ Trombocytopeni ³ Trombocytemi Eosinofili ¹ Leukocytos ² Lymfocytos
Endokrina systemet	Hypotyreoidism	Sköldkörtelrubbing	Hypertyreoidism
Metabolism och nutrition	Hyperlipidemi Hyperkolesterolemi	Viktökning Förhöjt ASAT Förhöjt ALAT Ökad mjölksyredehydrogenas Ökat kreatinin Hypoproteinemi	Gikt Bilirubinemi ^{1,3} Ökat ureakväve i blodet ¹ Minskat högdensitetslipoprotein (HDL)
Centrala och perifera nervsystemet		Yrsel Hypestesi Insomnia	Ataxi Neuropati Vertigo Hyperestesi Depression ^{1,2,3} Agitation
Ögon		Ögontorrhet Ögonbesvär	Konstaterad katarakt ^{1,2,3} Amblyopi ³ Synfältsdefekter Sår på kornea Onormal syn ^{1,2,3} Blefarit Konjunktivit ³
Öron och balansorgan		Dövhet	Öronbesvär
Hjärtat			Takykardi
Blodkärl		Perifert ödem	Hemorragi Hypertoni Ödem ³ Vasodilatation ^{1,2,3} Åderbräck
Magtarmkanalen		Kräkningar Diarré ^{1,3} Illamående ³ Anorexi ¹ Onormala leverfunktionsvärden Keilit ² Muntorrhet ^{2,3} Förstopning Flatulens	Pankreatit ^{1,3} Leversvikt Gastrointestinal rubbing ¹
Hud och subkutan vävnad	Exfoliativ dermatit Klåda Hudutslag	Sår Alopeci ¹ Hudhypertrofi Hudnodulus Akne Svettning Torr hud ^{2,3} Hudbesvär	Seröst dränage ¹ Herpes simplex Pustulöst hudutslag Missfärgning av huden ³ Hårbesvär ¹ Nagelbesvär ^{1,3}
Muskulo-skeletala		Skelettsmärta Artralgi	Myasteni ¹

Organsystem (MedDRA-terminologi*)	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
systemet och bindväv		Myalgi	
Njurar och urinvägar			Albuminuri ^{1,3} Onormal njurfunktion
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Smärta Huvudvärk Asteni	Allergisk reaktion Infektion Köldrysningar ¹ Magsmärta Ändrad hormonnivå ¹	Neoplasm Fever ^{1,2,3} Cellulit Parasitinfektion Slemhinnerubbing ³ Ryggsmärta ^{1,2,3} Onormalt laboratorietest

- 1: biverkningar som noterats med ökad frekvens när bexaroten administrerats vid en dos på >300 mg/m²/dag
- 2: biverkningar som noterats med ökad frekvens när bexaroten administrerats vid en dos på 300 mg/m²/dag till icke-CTCL-cancerpatienter
- 3: biverkningar som noterats med ökad frekvens när bexaroten administrerats vid en dos på >300 mg/m²/dag (jämfört med administrering till CTCL-patienter vid 300 mg/m²/dag) i icke-CTCL-cancerpatienter

Ytterligare biverkningar som observerats vid användning utanför rekommenderad dos och indikation (dvs hos patienter med CTCL vid en initialdos > 300 mg/m²/dag eller icke-CTCL cancerindikationer):

Nyttillkomna biverkningar som observerats

Ekkymos, petekier, onormala vita blodkroppar, minskat tromboplastin, onormala erythrocyter, uttorkning, ökad nivå av gonadotrop luteiniseringshormon (GLH), viktnedgång, ökat alkaliskt fosfat, ökat kreatininfosfokinas, ökat lipas, hyperkalcemi, migrän, perifer neurit, parestesi, hypertoni, konfusion, oro/ångest, emotionell labilitet, somnolens, minskat libido, nervositet, nattblindhet, nystagmus, tårflödesrubbing, tinnitus, smakförändring, bröstsmärta, arytmi, perifer cirkulationsrubbing, allmänt ödem, hemopty, dyspné, ökad hosta, sinusit, faryngit, dysfagi, munsår, muntorsk, stomatit, dyspepsi, törst, onormal avföring, eruktation, vesikulobullöst utslag, makulopapulöst utslag, benkramper, hematuri, influensasyndrom, bäckensmärta och kroppsödor.

Enstaka observationer av följande har också rapporterats: benmärgsdepression, minskat protrombin, minskat gonadotrop luteiniseringshormon (GLH), ökat amylas, hyponatremi, hypokalemi, hyperurikemi, hypokolesterolemi, hypolipemi, hypomagnesemi, gångrubbning, stupor, cirkumoral parestesi, onormala tankar, ögonsmärta, hypovolemi, subduralt hematoma, hjärtsvikt, palpitation, epistaxis, vaskulär anomali, vaskulär rubbing, blekhet, pneumoni, luftvägsbesvär, lungbesvär, lungsäcksbesvär, kolecystit, leverskada, gulsot, kolestatisk gulsot, melena, kräkningar, laryngism, tenesmus, rinit, aptitökning, gingivit, herpes zoster, psoriasis, furunkulos, kontaktdermatit, seborré, likenoid dermatit, artrit, ledbesvär, urinretention, nedsatt miktionsförmåga, polyuri, nocturi, impotens, onormal miktion, bröstförstoring, carcinom, fotosensitivitetsreaktion, ansiktsödem, sjukdomskänsla, virusinfektion, bukförstoring.

De flesta biverkningar observerades med högre frekvens vid doser över 300 mg/m²/dag. I allmänhet försvann dessa biverkningar utan följd tillstånd när dosen minskades eller läkemedlet utsattes. Bland totalt 810 patienter, inklusive patienter utan malignitet, som behandlades med bexaroten inträffade dock tre allvarliga biverkningar med dödlig utgång (akut pankreatit, subduralt hematoma och leversvikt). Av dessa var leversvikt den enda biverkningen som drabbade en CTCL-patient. Man kunde senare fastställa att denna biverkning inte var relaterad till behandlingen med bexaroten.

Hypotyreoidism uppträder i allmänhet 4–8 veckor efter behandlingens inledande. Reaktionen kan vara asymtomatisk och svarar på behandling med tyroxin samt försvinner när behandlingen utsätts.

Bexaroten har inte samma biverkningar som andra orala, icke-retinoida X-receptor- (RXR) selektiva retinoider. På grund av dess huvudsakligen RXR-bindande aktivitet orsakar bexaroten mindre mukokutan, nagel- och hårtotoxicitet, artralgi och myalgi, vilka ofta rapporteras i samband med retinoidsyrereceptorbindande medel (RAR).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via **det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V**.

4.9 Överdoser

Inga kliniska fall av överdosering med Targretin har rapporterats. Vid eventuell överdosering skall man ge stödbehandling för de tecken och symptom som patienten uppvisar.

Bexarotendoser på upp till 1000 mg/m²/dag har administrerats vid kliniska studier utan akut toxisk effekt. Enstaka doser på 1500 mg/kg (9000 mg/m²) och 720 mg/kg (14.400 mg/m²) tolererades av råttor respektive hund utan signifikant toxicitet.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: övriga antineoplastiska medel ATC-kod: L01XF03

Verkningsmekanism

Bexaroten är en syntetisk sammansättning som utövar sin biologiska verkan genom selektiv bindning och aktivering av de tre RXR: α , β och γ . När dessa receptorer har aktiverats, fungerar de som transkriptionsfaktorer vilka reglerar processer som till exempel celldifferentiering och -proliferation, apoptos och insulinsensibilisering. Förmågan hos RXR att bilda heterodimer med olika receptorpartner, som är viktiga för cellfunktioner och fysiologi, tyder på att bexarotens biologiska aktiviteter är mer varierande än aktiviteterna hos sammansättningar som aktiverar RAR.

In vitro hämmar bexaroten tillväxten av tumörcellinjer med hematopoetiskt och skvamöst cellursprung. *In vivo* orsakar bexaroten tumörregression i vissa djurmodeller och förebygger tumörinduktion i andra. Exakt hur bexaroten verkar vid behandling av kutant T-cellslymfom (CTCL) är emellertid okänt.

Klinisk effekt och säkerhet

Bexarotencapslar utvärderades i kliniska försök med 193 patienter med CTCL av vilka 93 hade refraktär sjukdom på avancerat stadium till tidigare systemisk behandling. Av de 61 patienterna som behandlades med en initialdos på 300 mg/m²/dag, var remissionsfrekvensen 51% (31/61), med 3% kompletta remissioner, enligt global bedömning av läkaren. Behandlingssvaret värderades också genom en kombinerad bedömning av fem kliniska tecken (kroppssyta, erytem, placktjocklek, fjällning och hypo/hyperpigmentation), som också omfattade alla extrakutana

CTCL-manifestationer. Remissionsfrekvensen enligt denna kombinerade bedömning var 31% (19/61), med 7% (4/61) kompletta remissioner.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Absorption/dosproportionalitet: Farmakokinetiken var linjär upp till en dos på 650 mg/m². Terminal halveringstid för elimination var i allmänhet mellan en och tre timmar. Efter upprepad administrering av en daglig dos på ≥ 230 mg/m², var C_{max} och AUC hos vissa patienter mindre än respektive engångsdosvärde. Inga tecken på långvarig ackumulering observerades. Vid den rekommenderade initiala dagsdosen (300 mg/m²), var farmakokinetiken för bexaroten likartad efter engångsdos och upprepad dosering.

Distribution

Proteinbindning/-distribution: Bexaroten är starkt bundet (>99 %) till plasmaproteiner. Uptaget av bexaroten i organ och vävnader har inte studerats.

Metabolism

Metabolism: Bexarotenmetaboliter i plasma omfattar 6- och 7-hydroxy-bexaroten och 6- och 7-oxo-bexaroten. Studier *in vitro* tyder på att glukuronidering är en metabolismväg och att cytokrom P450 3A4 är det viktigaste isoenzymet för bildning av oxidativa metaboliter. Metaboliternas receptorbindning och aktivering av retinoidreceptorer *in vitro* samt de relativa mängderna av enskilda metaboliter i plasma tyder på att metaboliterna knappt påverkar bexarotens farmakologiska profil avseende aktivering av retinoida receptorer.

Eliminering

Utsöndring: Varken bexaroten eller dess metaboliter elimineras i mätbar mängd i urin. Beräknat renalt clearance av bexaroten är mindre än 1 ml/minut. Utsöndring via njurarna är inte någon betydelsefull eliminationsväg för bexaroten.

Farmakokinetik hos särskilda patientgrupper

Ålder: Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys av data för 232 patienter i åldern ≥ 65 år och 343 patienter i åldern < 65 år, har åldern ingen statistiskt signifikant effekt på bexarotens farmakokinetik.

Kroppsvikt och kön: Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys av data för 614 patienter med en vikt mellan 26 och 145 kg, ökade apparent clearance för bexaroten med ökande kroppsvikt. Kön har ingen statistiskt signifikant effekt på bexarotens farmakokinetik.

Etnicitet: Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys av data för 540 kaukasiska och 44 svarta patienter, är bexarotens farmakokinetik likartad hos svarta och kaukasier. Det finns inte tillräckliga data för att bedöma eventuella skillnader i bexarotens farmakokinetik för andra etniska grupper.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Bexaroten är inte genotoxiskt. Inga studier av karcinogenicitet har utförts. Fertilitetsstudier har inte genomförts. Hos könsmogna hanhundar har man dock observerat reversibel aspermatogenes (28 dagars studie) och testikulär degeneration (91 dagars studie). När bexaroten administrerades till könsmogna hundar i sex månader uppvisades inga testikulära effekter. Effekter på fertiliteten

kan inte uteslutas. I likhet med de flesta retinoider var bexaroten teratogent och embryotoxiskt i djurtester vid en systemisk exponering som kan uppnås kliniskt hos människan. Irreversibel katarakt på linsens bakre område inträffade hos råtta och hund behandlade med bexaroten vid en systemisk exponering som kan uppnås kliniskt hos människan. Etiologin för denna upptäckt är okänd. Man har inte uteslutit att långvarig behandling med bexaroten kan påverka uppkomsten av katarakter hos människan.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselns innehåll:

makrogol
polysorbat
povidon
butylhydroxianisol

Kapselns skal:

gelatin
sorbitol- och glycerinblandning (glycerin, sorbitol, sorbitolanhydrider (1,4-sorbitan), mannitol och vatten)
titandioxid (E171)
bläck (propylenglykol (E1520), i SDA-35A-alkohol (etanol och etylacetat), svart järnoxid (E172), polyvinylacetatfталat, renat vatten, isopropylalkohol, makrogol 400, ammoniumhydroxid 28%)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.
Tillslut flaskan väl.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Flaskor av polyetylen med hög täthet och barnsäker tillslutning. Innehåller 100 kapslar

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/01/178/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 29 mars 2001
Datum för den senaste förnyelsen: 24 april 2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR
FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH
EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

**A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats

Eisai GmbH
Edmund-Rumpler-Straße 3
60549 Frankfurt am Main
Tyskland

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH
ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén
avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med de krav som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH
EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

- **Riskhanteringsplan**

Ej relevant.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ
INNERFÖRPACKNINGEN**

TEXT PÅ YTTERKARTONG OCH PÅ FLASKANS ETIKETT

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Targretin 75 mg mjuka kapslar
bexaroten

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

En kapsel innehåller 75 mg bexaroten.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller sorbitol. Läs bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

100 mjuka kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning
Skall sväljas hela
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM
SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.
Tillslut flaskan väl.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/01/178/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Targretin 75 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

TARGRETIN 75 mg mjuka kapslar bexaroten

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Targretin är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Targretin
3. Hur du tar Targretin
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Targretin ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Targretin är och vad det används för

Det aktiva ämnet i Targretin är bexaroten. Ämnet tillhör en grupp läkemedel som kallas retinoider vilka liknar vitamin A. Targretin kapslar används av patienter med avancerat stadium av kutant T-cellslymfom (CTCL), vars sjukdom inte har svarat på andra behandlingar. CTCL är en sjukdom i vilken vissa celler i kroppens lymfsystem, de så kallade T-lymfocyterna, blir cancerösa och angriper huden.

2. Vad du behöver veta innan du tar Targretin

Ta inte Targretin:

- om du är allergisk mot bexaroten eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du är gravid eller ammar eller om du kan bli gravid och inte använder effektiva preventivmedel.
- om du tidigare har haft pankreatit, har högt blodkolesterol- eller blodtriglyceridvärde, har något som kallas hypervitaminos A, har okontrollerad sköldkörtelsjukdom, har otillräcklig leverfunktion eller har en pågående systemisk infektion.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du tar Targretin:

- om du är överkänslig för retinoider (liknar vitamin A), om du har en leversjukdom, om du har höga blodlipidvärden eller tar mediciner som kan ge höga blodlipidvärden, har okontrollerad diabetes mellitus (sockersjuka), har haft besvär med gallblåsan eller gallvägarna eller dricker stora mängder alkohol.
- om du någon gång haft problem med din psykiska hälsa, inklusive depression, aggressiva tendenser och humörsvingningar. Targretin kan nämligen påverka ditt humör.

Eventuellt måste bestämning av blodlipider på fastande mage göras, innan behandlingen påbörjas och med en veckas mellanrum samt därefter varje månad under tiden du tar den här medicinen.

Innan behandlingen börjar och under behandlingen, tar man också blodprov för att bedöma funktionen hos din lever och sköldkörtel och för att kontrollera dina röda och vita blodkroppar.

Regelbundna ögonundersökningar kan behövas om du får synbesvär medan du tar den här medicinen.

Undvik solljus och solarium så mycket som möjligt.

Ta inte mer än 15.000 internationella enheter vitamin A-tillskott per dag under behandlingen.

Psykiska problem

Du kanske själv inte lägger märke till vissa förändringar i ditt humör och beteende, så det är mycket viktigt att du berättar för dina vänner och din familj att detta läkemedel kan påverka ditt humör och beteende. De kan lägga märke till dessa förändringar och hjälpa dig att identifiera eventuella problem som du behöver prata med din läkare om.

Barn och ungdomar

Targretin-kapslar skall inte användas till barn eller ungdomar.

Andra läkemedel och Targretin

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, såsom

- ketokonazol och itraconazol (används mot svampinfektioner),
- erytromycin, klaritromycin och rifampicin (används mot bakterieinfektioner),
- fenytoin och fenobarbital (används mot krampanfall),
- gemfibrozil (används mot höga blodfetthalter till exempel triglycerider och kolesterol),
- vitamin A-tillskott, proteashämmare (används mot virusinfektioner),
- tamoxifen (används mot vissa cancerformer),
- dexametason (används mot inflammationer),
- insulin, läkemedel som ökar insulinutsöndringen eller insulin-förstärkande medel (används vid diabetes).

Detta är viktigt, eftersom användning av mer än ett läkemedel på samma gång kan förstärka eller försvaga deras verkan.

Targretin med mat och dryck

Targretin skall tas tillsammans med mat (se avsnitt 3). Om du regelbundet dricker grapefruktjuice eller äter grapefrukt, skall du tala med din läkare, eftersom det eventuellt kan ändra din kropps svar på Targretinbehandling.

Graviditet och amning

Targretin kan vara skadligt för ett foster som utvecklas. Ta INTE Targretin om du är gravid eller ammar. Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga din läkare innan du använder detta läkemedel.

Om du kan bli gravid, måste ett graviditetstest göras under veckan innan du börjar behandlingen för att säkerställa att du inte är gravid. Du måste använda effektiva preventivmedel under hela behandlingstiden och en månad före och efter behandlingen. Det rekommenderas att du använder två typer av preventivmedel samtidigt. Om du tar ett hormonellt antikonceptionsmedel (till exempel p-piller) skall du diskutera detta med din läkare.

Om du är man och din partner är gravid eller kan bli gravid, måste du använda kondom vid samlag medan du tar bexaroten och i minst en månad efter den sista dosen.

Körförmåga och användning av maskiner

Det är inte känt om Targretin påverkar din förmåga att köra bil och använda maskiner. Om du känner yrsel eller får synproblem under behandlingen, skall du inte köra bil eller använda maskiner.

Targretin innehåller sorbitol och butylhydroxianisol

Targretin innehåller en liten mängd sorbitol (en sockerart). Om du inte tål vissa sockerarter, tala med din läkare innan du tar detta läkemedel.

Butylhydroxianisol som ingår i Targretin kan irritera slemhinnorna. Därför ska kapslarna sväljas hela utan att tuggas.

3. Hur du tar Targretin

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Din läkare kommer att ordinera en lämplig dos för dig.

Rekommenderad dos är vanligen 4 till 10 kapslar som skall tas en gång om dagen. Ta det ordinerade antalet kapslar vid samma tidpunkt varje dag tillsammans med en måltid. Du kan ta kapslarna omedelbart före, under eller omedelbart efter måltiden. Kapslarna skall sväljas hela och inte tuggas.

Hur länge du skall ta Targretin

Vissa patienter blir bättre under de första veckorna av behandlingen, men de flesta behöver flera månader för att känna sig bättre.

Om du har tagit för stor mängd av Targretin

Om du har tagit mer Targretin än den ordinerade dosen måste du kontakta din läkare.

Om du har glömt att ta Targretin

Om du har glömt att ta en dos, ta den dagliga dosen vid nästa måltid samma dag och ta den vanliga dosen som normalt nästa dag. Ta inte dubbel dos en dag för att kompensera för glömd dos dagen före.

Om du slutar att ta Targretin

Din läkare ska avgöra hur länge du ska ta Targretin och när behandlingen kan avbrytas. Sluta inte att ta din medicin förrän din läkare säger att du kan göra det.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Tala om för din läkare så fort som möjligt om du känner dig sämre medan du tar Targretin. Ibland blir det nödvändigt att ändra dosen eller avbryta behandlingen. Din läkare talar om vad du ska göra.

Följande biverkningar har observerats hos patienter med CTCL som behandlats med den rekommenderade initialdosen kapslar.

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 behandlade patienter):

Lågt värde av vita blodkroppar.

Minskning av sköldkörtelhormon.

Höga blodfettsvärden (triglycerider och kolesterol).

Hudreaktioner (klåda, rodnad, irritation, fjällning).

Huvudvärk, trötthet, smärta.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 behandlade patienter):

Lågt värde av röda blodkroppar, förstörade lymfkörtlar, försämring av lymfom.

Sköldkörtelbesvär.

Höga leverenzymvärden, nedsatt njurfunktion, lågt blodproteinvärde, viktökning.

Sömnlöshet, yrsel, nedsatt hudkänsl.

Torra ögon, dövhet, onormala förnimmelser från ögonen som t.ex. irritation och tyngdkänsla.

Svullnad av ben och armar.

Illamående, diarré, muntorrhet, torra läppar, aptitförlust, förstoppning, gasbildning, onormala leverfunktionsvärden, kräkningar.

Torr hud, hudbesvär, håravfall, hudsår, akne, tjockare hud, hudknutor, ökad svettning.

Ledsmärta, skelettsmärta, muskelsmärta.

Köldrysning, buksmärta, allergisk reaktion, infektion.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 behandlade patienter):

Blodrubbing, eosinofili, leukocytos, lymfocytos, purpura, högt eller lågt trombocytvärde.

Överaktiv sköldkörtel.

Förhöjt bilirubin i blodet, försämrad njurfunktion, gikt, minskat HDL-kolesterol.

Rastlöshet, balanssvårigheter, depression, förhöjd hudkänsl, onormala nervförnimmelser, svindel.

Onormal syn, suddig syn, inflammation av ögonlocken, katarakt, inflammation av ögonvitor, skada på hornhinnan, hörselbesvär, synfältsdefekter.

Svullnad, blödning, högt blodtryck, hög hjärtfrekvens, märkbar venförstoring, utvidgning av blodkärl.

Magtarmbesvär, leversvikt, inflammation av bukspottkörteln.

Hårförändringar, herpes simplex, nagelbesvär, pustulöst hudutslag, seröst dränage, hudmissfärgning.

Muskelsvaghet.

Protein i urin, onormal njurfunktion.

Ryggsmärta, hudinfektion, feber, parasitinfektion, onormala laborietestvärden, slemhinnebesvär, tumör.

Sällsynta dödliga biverkningar är akut inflammation av bukspottkörteln, blödning i huvudet och leversvikt.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Targretin ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 30 °C. Tillslut flaskan väl.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Varje Targretin-kapsel innehåller 75 mg av det aktiva ämnet bexaroten. Kapslarna innehåller också hjälpämnen: makrogol, polysorbat, povidon och butylhydroxianisol.

Kapselskalet består av gelatin, sorbitol- och glycerinblandning (glycerin, sorbitol, sorbitolanhydrider (1,4-sorbitan), mannitol och vatten), titandioxid (E171) och bläck (SDA-35A-alkohol (etanol och etylacetat), propylenglykol (E1520), svart järnoxid (E172), polyvinylacetatftalat, renat vatten, isopropylalkohol, makrogol 400, ammoniumhydroxid 28%)

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Targretin tillhandahålls som mjuka kapslar för intag genom munnen, i en vit plastburk som innehåller 100 kapslar.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

Eisai GmbH
Edmund-Rumpler-Straße 3
60549 Frankfurt am Main
Tyskland

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.