

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Targretin 75 mg, cápsulas blandas

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene 75 mg de bexaroteno.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula blanda.

Cápsula blanquecina, rellena con una suspensión líquida e impresa con la palabra “Targretin”.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Targretin cápsulas está indicado en el tratamiento de las manifestaciones cutáneas de pacientes en estadios avanzados de linfoma cutáneo de células T (LCCT) resistentes, al menos, a un tratamiento sistémico.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con bexaroteno será iniciado y mantenido únicamente por médicos con experiencia en el tratamiento de pacientes con LCCT.

La dosis inicial recomendada es de 300 mg/m²/día. Las cápsulas de Targretin se tomarán en dosis única oral diaria con una comida (consulte la sección 4.5). Los cálculos de la dosis inicial conforme al área de superficie corporal son los siguientes:

Nivel de la dosis inicial (300 mg/m ² /día)		Número de cápsulas de Targretin de 75 mg
Superficie Corporal (m ²)	Dosis diaria total (mg/día)	
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

Directrices para modificar la dosis: El nivel de dosificación de 300 mg/m²/día podrá modificarse a 200 mg/m²/día, luego a 100 mg/m²/día o incluso suspenderse temporalmente, si es necesario debido a la aparición de la toxicidad. Una vez controlada la toxicidad, las dosis podrán modificarse de nuevo con cuidado de manera ascendente. Con una supervisión clínica apropiada, algunos pacientes podrán beneficiarse de dosis superiores a 300 mg/m²/día. No se han evaluado dosis superiores a 650 mg/m²/día en pacientes con LCCT. En ensayos clínicos, se administró bexaroteno hasta un máximo de 118 semanas a pacientes con LCCT. El tratamiento se prolongará mientras beneficie al paciente.

Uso en niños y adolescentes: No se han estudiado la seguridad y la eficacia clínicas del bexaroteno en la población pediátrica (de menos de 18 años de edad) por lo que este producto no se utilizará en la población pediátrica hasta no tener más datos.

Uso en ancianos: del número total de pacientes con LCCT en estudios clínicos, un 61% tenía más de 60 años, siendo un 30% mayor de 70 años. No se observaron diferencias en seguridad entre los pacientes mayores de 70 años y los más jóvenes, pero no se puede descartar una sensibilidad mayor al bexaroteno entre algunas de las personas de más edad. En estas últimas deberá emplearse la dosis normal

Insuficiencia renal: no se han realizado estudios formales en pacientes con insuficiencia renal. Los datos farmacocinéticos clínicos indican que la eliminación urinaria del bexaroteno y sus metabolitos es una ruta de excreción menos importante para el bexaroteno. En todos los pacientes evaluados, el aclaramiento renal calculado de bexaroteno fue de menos de 1 ml/minuto. En vista de los datos limitados, se vigilará muy de cerca a los pacientes con insuficiencia renal mientras reciben el tratamiento de bexaroteno.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al bexaroteno o a alguno de los excipientes del producto de pacientes con LCCT.

Embarazo o lactancia.

Mujeres en edad fértil que no toman medidas eficaces de control de natalidad.

Historial de pancreatitis.

Hipercolesterolemia incontrolada.

Hipretrigliceridemia incontrolada.

Hipervitaminosis A.

Enfermedad tiroidea no controlada.

Insuficiencia hepática.

Infección sistémica activa.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

General: Targretin cápsulas se empleará con precaución en pacientes con hipersensibilidad conocida a los retinoides. No se han observado casos clínicos de reactividad cruzada. Los pacientes que estén recibiendo bexaroteno no deberán donar sangre. El hidroxianisol butilado, un ingrediente de Targretin, es irritante para las membranas mucosas, por lo que las cápsulas deben ser ingeridas enteras, sin masticar.

Lípidos: En estudios clínicos se ha identificado la hiperlipidemia como un efecto asociado al uso de bexaroteno. Deberán realizarse determinaciones de lípidos en sangre (triglicéridos y colesterol) en ayunas antes de comenzar el tratamiento de bexaroteno, y a intervalos semanales hasta establecer la respuesta lipídica al bexaroteno, lo que normalmente se da de dos a cuatro semanas más tarde, y posteriormente a intervalos como mínimo de un mes. Los triglicéridos en ayunas deberán ser normales o normalizarse con la intervención apropiada antes del tratamiento de bexaroteno. Se hará todo lo posible por mantener los niveles de triglicéridos por debajo de 4,52 mmol/l para reducir el riesgo de secuelas clínicas. Si los triglicéridos en ayunas han subido o van subiendo durante el tratamiento, se recomienda iniciar un tratamiento antilipídico y, si es preciso, reducir la dosis (de 300 mg/m²/día de bexaroteno a 200 mg/m²/día, o incluso a 100 mg/m²/día) o suspender el tratamiento. Los datos de estudios clínicos indican que las concentraciones de bexaroteno no se vieron afectadas por la administración concomitante de atorvastatina. En cambio, la administración concomitante de gemfibrozilo produjo importantes aumentos de las concentraciones plasmáticas de bexaroteno, por lo que no se recomienda la administración concomitante de gemfibrozilo con bexaroteno (consulte la sección 4.5). Las elevaciones de colesterol en suero se manejarán según la práctica médica actual.

Pancreatitis: en estudios clínicos se ha comunicado pancreatitis aguda asociada a elevaciones de triglicéridos en suero en ayunas. Los pacientes con LCCT que tienen factores de riesgo de pancreatitis

(p. ej., episodios previos de pancreatitis, hiperlipidemia incontrolada, consumo excesivo de alcohol, diabetes mellitus incontrolada, o afección del conducto biliar, medicamentos que se sabe aumentan los niveles de triglicéridos o a los que se asocia con toxicidad pancreática) no deberán ser tratados con bexaroteno, a menos que los posibles beneficios superen los riesgos.

Anormalidades de las Pruebas de Función Hepática (PFH): Se han informado elevaciones de la PFH asociadas al uso de bexaroteno. Según los datos de ensayos clínicos todavía en curso, la elevación de las PFH se resolvió en un período de un mes en el 80% de los pacientes tras la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento. Hay que obtener las PFH basales, y vigilarlas atentamente cada semana durante el primer mes y después una vez todos los meses. Se sopesará el suspender o interrumpir el tratamiento de bexaroteno si los resultados de la prueba son más del triple del límite superior de los valores normales para GOT/AST, GPT/ALT, o bilirrubina.

Alteraciones de la prueba de función tiroidea: Se han observado cambios en las pruebas de función tiroidea en pacientes que reciben bexaroteno, reducción reversible de los niveles de la hormona tiroidea (tiroxina total [total T₄] y la hormona estimulante del tiroides (HST). Se deben obtener pruebas iniciales de la función tiroidea y posteriormente vigilarla al menos cada mes durante el tratamiento y según lo indique la aparición de síntomas consistentes con hipotiroidismo. Los pacientes con hipotiroidismo sintomático en tratamiento con bexaroteno han sido tratados con suplementos de hormona tiroidea, resolviéndose sus síntomas.

Leucopenia: se ha informado de leucopenia asociada al tratamiento con bexaroteno en estudios clínicos. La mayoría de los casos se resolvió tras reducir la dosis o suspender el tratamiento. La determinación del recuento de leucocitos con fórmula leucocitaria deberá obtenerse al inicio, cada semana durante el primer mes y posteriormente todos los meses.

Anemia: Se ha informado de anemia asociada al tratamiento con bexaroteno en estudios clínicos. La determinación de la hemoglobina deberá obtenerse al inicio, cada semana durante el primer mes y posteriormente todos los meses. Los descensos de hemoglobina se manejarán conforme a la práctica médica actual.

Opacidad del cristalino: tras el tratamiento con bexaroteno, se observó que algunos pacientes mostraban opacidad del cristalino no detectada anteriormente o un cambio en la opacidad del cristalino preexistente sin relación con la duración del tratamiento o el nivel de exposición a la dosis. Teniendo en cuenta la gran preponderancia y tasa natural de formación de cataratas en la población anciana representada en estudios clínicos, no pareció haber una asociación aparente entre la incidencia de formación de opacidad en el cristalino y la administración de bexaroteno en estudios clínicos. Sin embargo, no se ha excluido que un efecto adverso a largo plazo del tratamiento de bexaroteno sea la formación de opacidad del cristalino en humanos. Cualquier paciente tratado con bexaroteno que experimente dificultades visuales deberá someterse a una revisión oftalmológica apropiada.

Suplementos de vitamina A: Dada la relación entre bexaroteno y vitamina A, se aconseja a los pacientes limitar los suplementos de vitamina A a $\leq 15,000$ UI/día para evitar posibles efectos tóxicos aditivos.

Pacientes con diabetes mellitus: se tomarán precauciones a la hora de administrar bexaroteno a pacientes que usen insulina, agentes potenciadores de la secreción de insulina (p. ej., sulfonilureas), o sensibilizadores a la insulina (p. ej., tiazolidindionas). Sobre la base del mecanismo de acción conocido, el bexaroteno puede potenciar la acción de dichos agentes, produciendo hipoglicemia. No se han comunicado casos de hipoglicemia asociados al uso de bexaroteno como monoterapia.

Fotosensibilidad: el uso de algunos retinoides se ha asociado con fotosensibilidad. Se recomendará a los pacientes que reduzcan al mínimo su exposición al sol y eviten las lámparas de luz ultravioleta durante el tratamiento con bexaroteno, ya que datos *in vitro* indican que el bexaroteno puede tener posibles efectos fotosensibilizadores.

Anticonceptivos orales: El bexaroteno puede potencialmente inducir enzimas metabólicas y reducir así en teoría la eficacia de los anticonceptivos estro-progestativos. Por lo tanto, si se contempla la administración de bexaroteno en mujeres en edad fértil, también debe instaurarse una forma fiable de anticoncepción no hormonal, dado que el bexaroteno pertenece a una clase terapéutica con un alto riesgo teratogénico en humanos.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otras sustancias sobre el bexaroteno: No se han realizado estudios formales para evaluar las interacciones farmacológicas con bexaroteno. Sobre la base del metabolismo oxidante del bexaroteno por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4), la administración simultánea con otros sustratos CYP3A4, tales como ketoconazol, itraconazol, inhibidores de las proteasas, claritromicina y eritromicina pueden producir, en teoría, un aumento de las concentraciones de bexaroteno en plasma. Además, la administración simultánea con otros inductores CYP3A4, tales como rifampicina, fenitoína, dexametasona o fenobarbital pueden producir en teoría una reducción de las concentraciones de bexaroteno en plasma.

Se aconseja precaución en caso de combinarlo con sustratos de CYP3A4 que tengan un margen terapéutico estrecho, es decir, agentes inmunosupresores (ciclosporina, tacrolimus, sirolimus) al igual que con citotóxicos metabolizados por CYP3A4, es decir, ciclofosfamida, etopósido, finasteride, ifosfamida, tamoxifeno, alcaloides de la vinca.

Un análisis poblacional de concentraciones plasmáticas de bexaroteno en pacientes con LCCT indicó que la administración concomitante de gemfibrozilo ocasionó importantes aumentos en las concentraciones plasmáticas de bexaroteno. Se desconoce el mecanismo de esta interacción. En condiciones parecidas, las concentraciones de bexaroteno no se vieron afectadas por la administración concomitante de atorvastatina o levotiroxina. No se recomienda la administración concomitante de gemfibrozilo con bexaroteno.

Efectos del bexaroteno en otras sustancias: existen indicios de que el bexaroteno puede inducir CYP3A4, por lo que la administración repetida de bexaroteno puede provocar una auto-inducción de su metabolismo y, especialmente a dosis superiores a 300 mg/m²/día, puede incrementarse la tasa metabólica y reducirse las concentraciones plasmáticas de otras sustancias metabolizadas por el citocromo P450 3A4, como tamoxifeno. Por ejemplo, el bexaroteno puede reducir la eficacia de los anticonceptivos orales (consulte las secciones 4.4 y 4.6).

Interacciones con ensayos de laboratorio: Los valores de CA125 en pacientes con cáncer ovárico pueden potenciarse con el tratamiento de bexaroteno.

Interacciones con alimentos: en todos los ensayos clínicos se instruyó a los pacientes a tomar las cápsulas de Targretin con una comida o inmediatamente después de ella. En un estudio clínico, los valores de área bajo curva (AUC) y C_{max} fueron substancialmente más elevados tras la administración de una comida rica en grasa frente a los valores tras la administración de una solución de glucosa. Dado que los datos de seguridad y eficacia de los ensayos clínicos se basan en la administración con alimento, se recomienda administrar las cápsulas de Targretin con las comidas.

Sobre la base del metabolismo oxidante del bexaroteno por el citocromo P450 3A4, el zumo de pomelo puede potenciar, en teoría, las concentraciones plasmáticas de bexaroteno.

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo: no existen datos suficientes sobre la utilización de bexaroteno en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. Basado en la comparación de exposiciones de animales y pacientes al bexaroteno, no ha quedado demostrado un margen de seguridad para teratogenicidad en humanos (consulte la Sección 5.3). El bexaroteno está contraindicado durante el embarazo (véase 4.3).

Si este medicamento se usa inadvertidamente durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras recibe este medicamento, deberá informarse a la paciente del posible peligro para el feto.

Las mujeres en edad de riesgo de embarazo tienen que utilizar medidas anticonceptivas eficaces cuando se usa el bexaroteno. Una semana antes de empezar el tratamiento de bexaroteno, deberá obtenerse una prueba de embarazo negativa (p. ej., gonadotropina beta coriónica humana, beta-HCG). Deberá usar un sistema anticonceptivo eficaz desde el momento de la prueba de embarazo negativa, de la iniciación del tratamiento, durante el mismo y por lo menos durante un mes después de terminar o suspender el tratamiento. Si la anticoncepción es necesaria, se recomienda el empleo simultáneo de dos formas fiables de anticoncepción. El bexaroteno puede potencialmente inducir enzimas metabólicas y reducir así en teoría la eficacia de los anticonceptivos estro-progestativos (consulte la sección 4.5). Por lo tanto, si se contempla el empleo de bexaroteno en una mujer en edad fértil, se recomienda el uso concomitante de un método anticonceptivo fiable no hormonal. Los pacientes varones con parejas sexuales embarazadas, posiblemente embarazadas, o que puedan llegar a estarlo, deberán usar condones durante el coito mientras estén tomando bexaroteno y por lo menos durante un mes después de la última dosis.

Lactancia: se desconoce si el bexaroteno se excreta en la leche humana. Las madres que están amamantando no deberán tomar bexaroteno.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No obstante, se han comunicado mareos y dificultades visuales en pacientes tratados con Targretin. Aquellos pacientes que experimenten mareos o dificultades visuales durante su terapia no deberán conducir ni utilizar maquinaria.

4.8 Reacciones adversas

La seguridad del bexaroteno se ha examinado en estudios clínicos de 193 pacientes con LCCT que recibieron bexaroteno hasta un máximo de 118 semanas y en 420 pacientes de cáncer, sin LCCT, en otros estudios.

En 109 pacientes con LCCT tratados a la dosis inicial recomendada de 300 mg/m²/día, las reacciones adversas más frecuentemente comunicadas fueron hiperlipemia (triglicéridos primariamente elevados) (74%), hipotiroidismo (29%), hipercolesterolemia (28%), cefalea (27%), leucopenia (20%), prurito (20%), astenia (19%), erupción (16%), dermatitis exfoliativa (15%) y dolor (12%).

Durante los estudios clínicos en pacientes con LCCT (N=109) tratados con la dosis inicial recomendada de 300 mg/m²/día se comunicaron las siguientes reacciones adversas relacionadas con el tratamiento. La frecuencia de las reacciones adversas se clasifica como muy frecuentes (>1/10), frecuentes (>1/100, <1/10), poco frecuentes (>1/1.000, <1/100), rara (>1/10.000, <1/1.000) y muy rara (<1/10.000).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo frecuencia.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy frecuentes:	Leucopenia
Frecuentes:	Reacción parecida a linfoma, linfadenopatía, anemia hipocrómica ^{1,2,3}
Poco frecuentes:	Discrasia sanguínea, púrpura, alteración de la coagulación, incremento del tiempo de coagulación ^{2,3} , anemia ¹ , trombocitopenia ³ , trombocitemia, eosinofilia ¹ , leucocitosis ² , linfocitosis

Trastornos endocrinos

Muy frecuentes: Hipotiroidismo
Frecuentes: Afección tiroidea
Poco frecuentes: Hipertiroidismo

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes: Hiperlipemia, hipercolesterolemia
Frecuentes: Aumento de peso, incremento de GOT, incremento de GPT, incremento de deshidrogenasa láctica, incremento de creatinina, hipoproteinemia
Poco frecuentes: Gota, bilirrubinemia^{1,3}, aumento de nitrógeno uréico en sangre (BUN)¹, descenso de lipoproteína de alta densidad (HDL)

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Mareos, hipoestesia, insomnio
Poco frecuentes: Ataxia, neuropatía, vértigo, hiperestesia, depresión^{1,2,3}, agitación

Trastornos oculares

Frecuentes: Ojos secos, afección de los ojos
Poco frecuentes: Catarata especificada^{1,2,3}, ambliopía³, defecto del campo visual, lesión de la córnea, visión anormal^{1,2,3}, blefaritis, conjuntivitis³

Trastornos del oído y del laberinto

Frecuentes: Sordera
Poco frecuentes: Afección del oído

Trastornos cardíacos

Poco frecuentes: Taquicardia

Trastornos vasculares

Frecuentes: Edema periférico
Poco frecuentes: Hemorragia, hipertensión, edema³, vasodilatación^{1,2,3}, varices

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Vómitos, diarrea^{1,3}, náuseas³, anorexia¹, alteración de las pruebas de función hepática, queilitis², sequedad de boca^{2,3}, estreñimiento, flatulencia
Poco frecuentes: Pancreatitis^{1,3}, insuficiencia hepática, afección gastrointestinal¹

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes: Dermatitis exfoliativa, prurito, erupción
Frecuentes: Úlceras de la piel, alopecia¹, hipertrofia cutánea, nódulos cutáneos, acné, sudoración, piel seca^{2,3}, afección cutánea
Poco frecuentes: Supuración serosa¹, herpes simple, erupción pustulosa, decoloración de la piel³, afección capilar¹, afección de las uñas^{1,3}

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: Dolor de huesos, artralgia, mialgia
Poco frecuentes: Miastenia¹

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuentes: Albuminuria^{1,3}, función renal anormal

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Dolor, cefalea, astenia
Frecuentes: Reacción alérgica, infección, escalofríos¹, dolor abdominal, alteraciones hormonales¹
Poco frecuentes: Neoplasia, fiebre^{1,2,3}, celulitis, infección parasitaria, afección de las mucosas³, dolor de espalda^{1,2,3}, pruebas de laboratorio anormales

- 1: reacciones adversas observadas con mayor frecuencia al administrar bexaroteno a una dosis de $>300 \text{ mg/m}^2/\text{día}$
- 2: reacciones adversas observadas con mayor frecuencia al administrar bexaroteno a una dosis de $300 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ en pacientes cancerosos sin LCCT
- 3: reacciones adversas observadas con mayor frecuencia al administrar bexaroteno a una dosis de $>300 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ (en comparación con la administración a pacientes con CTTL a $300 \text{ mg/m}^2/\text{día}$) en pacientes cancerosos sin LCCT

Reacciones adversas adicionales observadas al utilizarse fuera de las dosis e indicación recomendadas (es decir, su uso en LCCT con una dosis inicial $> 300 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ o en indicaciones aparte de cáncer LCCT):

Reacciones adversas observadas por primera vez: equimosis, petequia, leucocitos anormales, disminución de tromboplastina, eritrocitos anormales, deshidratación, incremento de hormona luteinizante gonadotrópica, pérdida de peso, incremento de fosfatasa alcalina, incremento de creatinina, fosfoquinasa, incremento de lipasa, hipercalcemia, migraña, neuritis periférica, parestesia, hipertensión, confusión, ansiedad, labilidad emocional, somnolencia, disminución de la libido, nerviosismo, ceguera nocturna, nistagmo, afeción del lacrimal, tinnitus, alteración del gusto, dolor de pecho, arritmia, afeción vascular periférica, edema generalizado, hemoptisis, disnea, aumento de la tos, sinusitis, faringitis, disfagia, úlceras de boca, moniliasis oral, estomatitis, dispepsia, sed, heces anormales, eructos, erupción vesicobullosa, erupción maculopapular, calambres en las piernas, hematuria, síndrome gripal, dolor de pelvis y mal olor corporal.

También se han informado de observaciones aisladas de: depresión de la médula, descenso de protrombina, descenso de hormona luteinizante gonadotrópica, incremento de amilasa, hiponatremia, hipocaliemia, hiperuricemia, hipocolesterolemia, hipolipemia, hipomagnesemia, marcha anormal, estupor, parestesia circumoral, pensamientos anormales, dolor de ojos, hipovolemia, hematoma subdural, cardiopatía congestiva, palpitaciones, epistaxis, anomalía vascular, afeción vascular, palidez, neumonía, afeción respiratoria, afeción pulmonar, afeción pleural, colecistitis, lesión hepática, ictericia, ictericia colestática, melenas, vómitos, laringismo, tenesmo, rinitis, aumento del apetito, gingivitis, herpes zoster, psoriasis, forunculosis, dermatitis de contacto, seborrea, dermatitis liquenoide, artritis, afeción articular, retención urinaria, micción afectada, poliuria, nocturia, impotencia, anormalidad de la orina, aumento del tamaño del pecho, carcinoma, reacción de fotosensibilidad, edema facial, malestar, infección vírica, abdomen hinchado.

La mayoría de las reacciones adversas se observaron con mayor incidencia a dosis superiores a $300 \text{ mg/m}^2/\text{día}$. Por regla general, se resolvieron sin secuelas al reducir la dosis o suprimir el medicamento. No obstante, en un total de 810 pacientes, entre ellos los no cancerosos, tratados con bexaroteno, se dieron tres reacciones adversas graves con resolución mortal (pancreatitis aguda, hematoma subdural y fracaso hepático). De ellas, el fracaso hepático, que posteriormente se determinó no estar relacionado con el bexaroteno, fue el único en darse en un paciente con LCCT.

El hipotiroidismo se produce por lo general entre 4 y 8 semanas después de iniciar el tratamiento. Puede ser asintomático y responde al tratamiento con tiroxina y se resuelve al suprimir la medicación.

El bexaroteno tiene un perfil de reacción adversa distinto al de otros medicamentos retinoides orales no selectivos de RXR. Dada su actividad principalmente quelante de RXR, es menos probable que el bexaroteno produzca toxicidad mucocutánea, de las uñas y del pelo, artralgia y mialgia, que se comunican con frecuencia con los agentes quelantes de receptores de ácido retinoico (RAR).

4.9 Sobredosis

No se han descrito experiencias clínicas por sobredosis de Targretin. Cualquier sobredosis deberá tratarse con atención de apoyo de los signos y síntomas que muestre el paciente.

En estudios clínicos se han administrado dosis de hasta $1000 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ de bexaroteno sin efectos tóxicos agudos. Dosis unitarias de 1500 mg/kg (9000 mg/m^2) y 720 mg/kg ($14\,400 \text{ mg/m}^2$) fueron toleradas sin toxicidad significativa por ratas y perros, respectivamente.

• 5 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: otros agentes antineoplásicos, código ATC: L01XX25

El bexaroteno es una sustancia sintética que ejerce su acción biológica a través de una fijación selectiva y de la activación de tres receptores de retinoides X (RXR): α , β , y γ . Una vez activados, dichos receptores funcionan como factores de transcripción que regulan procesos tales como diferenciación y proliferación celular, apoptosis y sensibilización a la insulina. La capacidad de los RXR de formar heterodímeros con distintos receptores que tienen importancia en la función celular y en la fisiología indica que las actividades biológicas del bexaroteno son más diversas que las de las sustancias que activan los receptores de ácido retinoico (RAR). *In vitro*, el bexaroteno inhibe la proliferación de líneas de células tumorales de origen hematopoyético y escamoso. *In vivo*, el bexaroteno produce regresión tumoral en algunos modelos animales y previene la inducción tumoral en otros. Pese a ello, se desconoce el mecanismo de acción exacto del bexaroteno en el tratamiento de linfoma cutáneo de células T (LCCT).

Se han evaluado las cápsulas de bexaroteno en ensayos clínicos con 193 pacientes con LCCT, 93 de los cuales se encontraban en estadios avanzados de enfermedad resistente a terapia sistémica previa. Entre los 61 pacientes tratados con una dosis inicial de 300 mg/m²/día, se dio una tasa de respuesta total, según la evaluación global del clínico, del 51% (31/61) con una tasa de respuesta clínica total del 3%. También se determinaron las respuestas según una puntuación compuesta de cinco signos clínicos (área de superficie, eritema, elevación de placa, descamación e hipo/hiperpigmentación), que también tuvieron en consideración todas las manifestaciones de LCCT extracutáneas. Según esta puntuación compuesta, se dió una tasa de respuesta total del 31 % (19/61) con una tasa de respuesta clínica completa del 7% (4/61).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción/proporcionalidad de la dosis: la farmacocinética fue lineal hasta una dosis de 650 mg/m². Los valores de media vida de eliminación terminal en general fueron de entre una y tres horas. Tras la administración repetida de dosis de una vez al día a niveles de dosificación de ≥ 230 mg/m², los C_{max} y AUC en algunos pacientes fueron inferiores a los valores respectivos de dosis unitaria. No se observó evidencia de acumulación prolongada. Al nivel de dosis diaria inicial recomendada (300 mg/m²), los parámetros farmacocinéticos de dosis diarias unitarias y repetidas de bexaroteno fueron similares.

Unión/distribución protéica: el bexaroteno se fija mucho (>99%) a las proteínas plasmáticas. No se ha evaluado que los órganos o tejidos absorban el bexaroteno.

Metabolismo: los metabolitos de bexaroteno en plasma comprenden 6- y 7-hidroxi-bexaroteno y 6- y 7-oxo-bexaroteno. Estudios *in vitro* sugieren la glucuronidación como vía metabólica y que el citocromo P450 3A4 es la principal isozima del citocromo P450 responsable de la formación de los metabolitos de oxidación. Basado en la unión *in vitro* y el perfil de activación de receptor de retinoide de los metabolitos y en las cantidades relativas de metabolitos individuales en plasma, los metabolitos apenas tienen impacto en el perfil farmacológico de la activación del receptor retinoide por el bexaroteno.

Excreción: ni el bexaroteno ni sus metabolitos se excretan en la orina en cantidades apreciables. El aclaramiento renal estimado del bexaroteno es de menos de 1 ml/minuto. La excreción renal no es una vía de eliminación significativa para el bexaroteno.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Carcinogénesis, mutagénesis, afectación de la fertilidad: el bexaroteno no es genotóxico. No se han realizado estudios de carcinogenicidad. No se han realizado estudios de fertilidad; pero en perros sexualmente inmaduros se observó aspermatogénesis reversible (estudios de 28 días) y degeneración testicular (estudio de 91 días). Cuando se administró bexaroteno durante seis meses a perros sexualmente maduros, no se observaron efectos testiculares. No pueden descartarse los posibles efectos sobre la fertilidad. El bexaroteno, lo mismo que la mayoría de los retinoides, fue teratogénico y embriotóxico en un tipo de ensayo animal a exposiciones sistémicas que se pueden conseguir clínicamente en humanos. Se produjeron cataratas irreversibles en la parte posterior del cristalino en ratas y perros tratados con bexaroteno a exposiciones sistémicas que se pueden conseguir clínicamente en humanos. No se conoce la etiología de este resultado. No se ha excluido el efecto adverso de formación de cataratas en humanos del tratamiento con bexaroteno a largo plazo.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula:

macrogol
polisorbato
povidona
hidroxianisol butilado

Exterior de la cápsula:

gelatina
mezcla de sorbitol y glicerina especial (glicerina, sorbitol, anhídridos de sorbitol (1,4-sorbitan), manitol y agua)
bióxido de titanio (E171)
tinta de impresión (alcohol SDA 35A (etanol y acetato de etilo), propilenglicol (E1520), óxido de hierro negro (E172), acetofalato de polivinilo, agua purificada, alcohol isopropílico, macrogol 400, hidróxido amónico 28%)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Período de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C
Mantener el frasco perfectamente cerrado.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frascos de polietileno de alta densidad con tapas herméticas a los niños; contenido: 100 cápsulas.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Eisai Ltd.
European Knowledge Centre
Mosquito Way
Hatfield
Hertfordshire
AL10 9SN
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/01/178/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 29 de Marzo de 2001.
Fecha de la última renovación: 29 de Marzo de 2006.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

ANEXO II

- A. TITULAR(ES) DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN
RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

- B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE
COMERCIALIZACIÓN**

A. TITULAR(ES) DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del(de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Eisai Manufacturing Limited
European Knowledge Centre
Mosquito Way
Hatfield
Hertfordshire
AL10 9SN
Reino Unido

B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **CONDICIONES O RESTRICCIONES DE DISPENSACIÓN Y USO IMPUESTAS AL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (Véase Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

TEXTO DEL EMBALAJE EXTERIOR Y TEXTO DEL ETIQUETADO DEL ENVASE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Targretin 75 mg, cápsulas blandas
Bexaroteno

2. PRINCIPIO ACTIVO

Cada cápsula contiene 75 mg de bexaroteno.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Cada cápsula contiene además macrogol, polisorbato, povidona e hidroxianisol butilado y el colorante bióxido de titanio (E171), más otros excipientes.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

100 cápsulas blandas

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Para ingerirse entera, sin masticar.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C.
Conservar el frasco perfectamente cerrado.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Eisai Ltd.
Mosquito Way
Hatfield
Hertfordshire
AL10 9SN
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/01/178/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACION EN BRAILLE

B. PROSPECTO

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

TARGRETIN 75 mg, cápsulas blandas Bexaroteno

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Targretin y para qué se utiliza
2. Antes de tomar Targretin
3. Cómo tomar Targretin
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Targretin
6. Información adicional

1. QUÉ ES TARGRETIN Y PARA QUÉ SE UTILIZA

El bexaroteno, el principio activo de Targretin, pertenece a una familia de medicamentos conocidos como retinoides que están relacionados con la vitamina A. Targretin cápsulas se administra a pacientes en estadios avanzados de linfoma cutáneo de células T (LCCT) cuya enfermedad no ha respondido a otras terapias. LCCT es una condición en la que ciertas células del sistema linfático corporal, denominadas linfocitos T, se vuelven cancerosas y afectan a la piel.

2. ANTES DE TOMAR TARGRETIN

No tome Targretin

- Usted no deberá tomar Targretin si es alérgico (hipersensible) al bexaroteno o a cualquiera de los demás componentes de Targretin.
- Usted no deberá tomar Targretin si se encuentra embarazada, ni durante la lactancia, o si se puede quedar embarazada y no está utilizando medidas anticonceptivas eficaces.
- Usted no debe tomar Targretin si ha tenido episodios anteriores de pancreatitis, si padece elevación no controlada de lípidos (grasas en sangre) (altos niveles de colesterol en sangre o altos niveles de triglicéridos en sangre), si padece hipervitaminosis A, enfermedad tiroidea no controlada, función hepática disminuida o infección sistémica persistente.

Tenga especial cuidado con Targretin

- si Vd. tiene hipersensibilidad conocida a los retinoides (relacionados con la vitamina A), padece enfermedad hepática, altos niveles de lípidos en sangre o está tomando medicamentos que puedan provocar altos niveles de lípidos en sangre, si padece diabetes mellitus no controlada, si ha padecido enfermedad de la vesícula o de las vías biliares o si consume cantidades excesivas de alcohol. En cualquiera de estos casos, deberá informar a su médico.

Deberán realizarse determinaciones del nivel de lípidos en sangre en ayunas antes de iniciarse el tratamiento y a intervalos semanales hasta establecer la respuesta lipídica, y posteriormente a intervalos de un mes durante la totalidad de la terapia con Targretin.

Antes de comenzar el tratamiento y a lo largo del mismo se le realizarán análisis de sangre para evaluarle la función del hígado y la glándula tiroides y para ver su recuento sanguíneo de glóbulos blancos y rojos.

Podrán ser necesarias revisiones periódicas de los ojos si experimenta dificultades visuales mientras toma este medicamento.

Reduzca todo lo posible la exposición al sol y evite las lámparas ultravioleta.

No deberá ingerir más de 15.000 Unidades Internacionales al día de suplementos de vitamina A durante el tratamiento.

No debe administrarse Targretin cápsulas a niños ni a adolescentes.

Uso de otros medicamentos

Antes de comenzar el tratamiento, asegúrese de que su médico lo sepa si está tomando otros medicamentos (incluso los no recetados por el médico), como ketoconazol e itraconazol (empleados contra infecciones fúngicas), eritromicina, claritromicina y rifampicina (empleados contra infecciones bacterianas), fenitoína y fenobarbital (empleados contra los ataques epilépticos y otros), gemfibrozilo (para reducir los niveles altos de grasa en sangre, como triglicéridos y colesterol), suplementos de vitamina A, inhibidores de las proteasas (contra las infecciones víricas), tamoxifeno (contra ciertas formas de cancer) o dexametasona (para condiciones inflamatorias). Esto es importante, pues el tomar más de un medicamento al mismo tiempo puede reforzar o debilitar el efecto de los medicamentos.

Toma de Targretin con los alimentos y bebidas

Debe tomarse Targretin con alimentos. En el caso de que consuma regularmente pomelo o el zumo de pomelo, consulte con su médico ya que éstos pueden potencialmente alterar la respuesta corporal a la terapia de Targretin.

Embarazo y Lactancia

Targretin puede resultar nocivo para un feto en desarrollo. NO use Targretin si está embarazada o dando de mamar. Si está embarazada, piensa quedarse embarazada, o está dando de mamar pida más información a su médico.

Si puede quedarse embarazada, debe hacerse una prueba de embarazo una semana antes de comenzar el tratamiento, para confirmar que no lo esté. Debe emplear continuamente un sistema anticonceptivo eficaz (control de natalidad) que empezará un mes antes de iniciar el tratamiento, hasta un mes después de dejar de tomar Targretin. Se recomienda emplear juntas dos formas fiables de anticoncepción. Deberá consultar con su médico si está tomando un anticonceptivo hormonal (por ejemplo, la píldora anticonceptiva).

Si es usted un hombre y su pareja está embarazada o puede llegar a estarlo, usted debe utilizar preservativos durante las relaciones sexuales mientras tome Targretin y, como mínimo, durante un mes después de la última dosis.

Conducción y uso de máquinas

Se desconoce si Targretin tiene efecto en su capacidad para conducir un automóvil o utilizar máquinas. En el caso de experimentar mareos o problemas visuales durante la terapia, no deberá conducir vehículos ni utilizar maquinaria.

Información importante sobre algunos de los componentes de Targretin

El hidroxianisol butilado, un ingrediente de Targretin, es irritante para las membranas mucosas, por lo que las cápsulas deben ser ingeridas enteras, sin masticar.

3. CÓMO TOMAR TARGRETIN

Siga exactamente las instrucciones de administración de Targretin indicadas por su médico. Éste le recetará una dosis conveniente para usted, que generalmente será de cuatro a diez cápsulas a tomar una vez al día. Debe tomar el número prescrito de cápsulas a la misma hora cada día con una comida. Las cápsulas se pueden tomar inmediatamente antes o después de la comida o durante la misma, según prefiera. Las cápsulas deben tragarse enteras, sin masticar.

La duración de la terapia con Targretin

No deje de tomar la medicación hasta que el médico se lo aconseje. Algunos pacientes notan mejoría tras las primeras semanas del tratamiento; no obstante, la mayoría de los pacientes necesitan una terapia más prolongada de varios meses antes de notar mejoría.

Si toma más Targretin del que debiera

Si ha tomado más de la dosis prescrita de Targretin, debe llamar al médico.

Si olvidó tomar Targretin

Si olvidó tomar una dosis, tome la dosis diaria con la comida siguiente en el mismo día, y tome la dosis normal al día siguiente. No tome una dosis doble en un solo día para compensar las dosis olvidadas.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Targretin puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Si aprecia cualquier deterioro de su condición mientras toma Targretin, comuníquese a su médico. A veces es preciso modificar la dosis o interrumpir el tratamiento. Su médico le aconsejará qué hacer.

Se comunicaron los siguientes efectos adversos en pacientes con CTCL tratados con la dosis inicial recomendada de cápsulas.

Muy frecuentes (los cuales pueden presentarse en más de uno de cada 10 pacientes tratados):

Bajo recuento de glóbulos blancos

Descenso de los niveles de hormonas tiroideas

Elevación de las grasas en sangre (triglicéridos y colesterol)

Reacciones de la piel picor, enrojecimiento, irritación, descamación de la piel)

Dolor de cabeza, fatiga, dolor.

Frecuentes (los cuales pueden presentarse en menos de uno de cada 10 pero en más de uno de cada 100 pacientes tratados):

Bajo recuento de glóbulos rojos, engrosamiento de los nódulos linfáticos, empeoramiento del linfoma. Afección tiroidea.

Elevación de las enzimas hepáticas, función renal afectada, disminución de las proteínas séricas, aumento de peso.

Insomnio, mareos, menos sensación en la piel.

Sequedad de ojos, sordera, molestias en el ojo, inclusive irritación y pesadez.

Hinchazón de brazos y piernas.

Náusea, diarrea, boca seca, labios secos, pérdida del apetito, estreñimiento, muchos gases, anomalías en las pruebas de la funcionalidad hepática, vómitos.

Piel seca, afección de la piel, pérdida de pelo, úlceras de la piel, acné, engrosamiento de la piel, nódulos en la piel, más sudoración.

Dolor de las articulaciones, dolor de huesos, dolor muscular.

Escalofríos, dolor abdominal, reacción alérgica, infección.

Poco frecuentes (los cuales pueden presentarse en menos de uno de cada 100 pero en más de uno de cada 1.000 pacientes tratados):

Afecciones de la sangre, afecciones de la coagulación de la sangre, eosinofilia, leucocitosis, linfocitosis, púrpura, recuento superior o inferior de plaquetas.

Tiroides hiperactiva.

Bilirrubina elevada en la sangre, función renal afectada, gota, menos colesterol HDL

Agitación, dificultad para mantener el equilibrio, depresión, más sensación cutánea al tacto, sensaciones anormales de los nervios, vértigo.

Visión anormal, visión borrosa, inflamación de los párpados, cataratas, inflamación del blanco del ojo, lesión de la córnea del ojo, afección de los oídos, defecto del campo de visión.

Hinchazón, hemorragia, tensión alta, latidos rápidos, hinchazón visible de las venas, dilatación de los vasos sanguíneos.

Afección gastrointestinal, insuficiencia de hígado, inflamación del páncreas.

Afecciones del cabello, herpes simple, afección de las uñas, erupción pustulosa, supuración serosa, decoloración de la piel.

Debilidad muscular.

Proteína en orina, función renal anormal.

Dolor de espalda, infección cutánea, fiebre, infección parasitaria, ensayos de laboratorio anormales, afección de las mucosas, tumoraciones.

Otros efectos adversos raros son inflamación del páncreas, hemorragia cerebral e insuficiencia de hígado.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE TARGRETIN

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No utilice Targretin después de la fecha de caducidad que aparece en el envase .

No conservar a temperatura superior a 30°C. Mantener el envase perfectamente cerrado.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico como deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Targretin

Cada cápsula de Targretin contiene 75 mg de la sustancia activa bexaroteno. Las cápsulas contienen asimismo los componentes macrogol, polisorbato, povidona e hidroxianisol butilado.

El exterior de la cápsula consiste en gelatina, una mezcla especial de glicerina y sorbitol (glicerina, sorbitol, anhídridos de sorbitol (1,4-sorbitan), manitol y agua), bióxido de titanio (E171) y tinta de impresión (alcohol SDA 35A (etanol y acetato de etilo), propilenglicol (E1520), óxido de hierro negro (E172), acetofalato de polivinilo, agua purificada, alcohol isopropílico, macrogol 400, hidróxido amónico 28%).

Aspecto del producto y contenido del envase

Targretin se presenta en cápsulas blandas para uso oral en un frasco blanco de plástico con 100 cápsulas.

Titular de la autorización de comercialización

Mosquito Way
Hatfield
Hertfordshire
AL10 9SN
Reino Unido

Responsable de la fabricación

Eisai Manufacturing Limited
Mosquito Way
Hatfield
Hertfordshire
AL10 9SN
Reino Unido

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Cephalon BV
De Waterlaan 3
NL - 5571 MZ Bergeijk
NEDERLAND/PAYS-BAS/NIEDERLANDE
Tél/Tel : +31 (0)497 551 050

Luxembourg/Luxemburg

Cephalon BV
De Waterlaan 3
NL - 5571 MZ Bergeijk
PAYS-BAS/NIEDERLANDE
Tél/Tel : +31 (0)497 551 050

България

Cephalon Sp. zo.o.
Prima Court
Ul. Nowogrodzka 68
PL - 02- 014 Warszawa
ПОЛИША
Тел.: +48(0)22 50 40 890

Magyarország

Cephalon Sp. zo.o.
Prima Court
Ul. Nowogrodzka 68
PL - 02- 014 Warszawa
LENGYELORSZÁG
Tel: +48(0) 22 50 40 890

Česká republika

Cephalon Sp. zo.o.
Prima Court
Ul. Nowogrodzka 68
PL - 02- 014 Warszawa
POLSKA
Tel: +48(0) 22 50 40 890

Malta

Eisai Ltd.
Mosquito Way
Hatfield
Hertfordshire
AL10 9SN
RENJU UNIT
Tel: +44 (0)20 8600 1400

Danmark

Cephalon Pharma Aps
Sluseholmen 2-4
DK – SV 2450 København
Tlf: +45 3694 4868

Nederland

Cephalon BV
De Waterlaan 3
NL - 5571 MZ Bergeijk
Tel : +31 (0)497 551 050

Deutschland

Cephalon GmbH
Fraunhoferstr. 9a
82152 Martinsried
Tel: +49 (0)89 89 55 70 0

Norge

Cephalon Pharma Aps
Sluseholmen 2-4
DK – SV 2450 København
DANMARK
Tlf: +45 3694 4868

Eesti

Cephalon Sp. zo.o.
Prima Court
Ul. Nowogrodzka 68
PL - 02- 014 Warszawa
POOLA
Tel: +48(0) 22 50 40 890

Ελλάδα

Ferrer-Galenica A.E.
Αχιλλέως 2
GR - 104 37 Αθήνα
Τηλ: +30 210 52 81 700

España

FERRER FARMA S.A.
Gran Vía Carlos III, 94
E - 08028 Barcelona
Tel: +34 93 600 37 00

France

Cephalon France
20 rue Charles Martigny
F – 94704 MAISONS-ALFORT Cedex
Tél: +33 (0)1 49 81 81 00

Ireland

Cephalon Pharma (Ireland) Ltd
Unit E,
Glencormack Business Park
Kilmacanogue
IRL- County Wicklow
Tel: +353 (0)1 201 4000

Ísland

Cephalon Pharma Aps
Sluseholmen 2-4
DK – SV 2450 Kaupmannahöfn
DANMÖRK
Sími: +45 3694 4868

Italia

SIGMA-TAU
Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A.
Viale Shakespeare, 47
I – 00144 Roma
Tel: +39 06 91391

Österreich

Cephalon GmbH
Fraunhoferstr. 9a
82152 Martinsried
DEUTSCHLAND
Tel: +49 (0)89 89 55 70 0

Polska

Cephalon Sp. zo.o.
Prima Court
Ul. Nowogrodzka 68
PL - 02- 014 Warszawa
Tel: +48(0) 22 50 40 890

Portugal

Ferrer Azevedos, S.A.
Edificio Azevedos
Estrada Nacional 117-2,
P - 2724-503 AMADORA
Tel: +351 21 4725900

România

Cephalon Sp. zo.o.
Prima Court
Ul. Nowogrodzka 68
PL - 02- 014 Warszawa
POLONIA
Tel: +48(0)22 50 40 890

Slovenija

Cephalon Sp. zo.o.
Prima Court
Ul. Nowogrodzka 68
PL - 02- 014 Warszawa
POLJSKA
Tel: +48(0) 22 50 40 890

Slovenská republika

Cephalon Sp. zo.o.
Prima Court
Ul. Nowogrodzka 68
PL - 02- 014 Warszawa
POĽSKO
Tel: +48(0)22 50 40 890

Suomi/Finland

Cephalon Pharma Aps
Sluseholmen 2-4
DK – SV 2450 København
TANSKA
Puh/Tel: +45 3694 4868

Κύπρος

Eisai Ltd.
Mosquito Way
Hatfield
Hertfordshire
AL10 9SN
ΗΝΩΜΕΝΟ ΒΑΣΙΛΕΙΟ
Τηλ: +44 (0)20 8600 1400

Sverige

Cephalon Pharma Aps
Sluseholmen 2-4
DK – SV 2450 Köpenhamn
DANMARK
Tel: +45 3694 4868

Latvija

Cephalon Sp. zo.o.
Prima Court
Ul. Nowogrodzka 68
PL - 02- 014 Warszawa
POLIJA
Tel: +48(0)22 50 40 890

United Kingdom

Cephalon Ltd
Abel Smith House
Gunnels Wood Road
Stevenage
Hertfordshire
SG1 2BT-UK
Tel: +44 (0)1438 731 731

Lietuva

Cephalon Sp. zo.o.
Prima Court
Ul. Nowogrodzka 68
PL - 02- 014 Warszawa
LENKIJA
Tel: +48(0)22 50 40 890

Este prospecto ha sido aprobado en {Mes/año}.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.