

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Targretin 75 mg capsule molli

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula contiene 75 mg di bexarotene.

Eccipiente(i) con effetti noti: sorbitolo.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula molle.

Le capsule sono di colore biancastro, contengono una sospensione liquida e hanno impresso il nome "Targretin".

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Targretin è indicato nel trattamento delle manifestazioni cutanee nei pazienti adulti con linfoma cutaneo a cellule T (CTCL) di grado avanzato, refrattari ad almeno un trattamento sistemico precedente.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia con bexarotene deve essere iniziata e proseguita solo da medici esperti nel trattamento di pazienti affetti da linfoma cutaneo a cellule T.

#### Posologia

La dose giornaliera iniziale consigliata è di 300 mg/m<sup>2</sup>/die. La dose iniziale viene calcolata in base alla superficie corporea come segue:

**Tabella 1 Dose iniziale raccomandata**

Dose iniziale (300 mg/m <sup>2</sup> /di)		Numero di capsule di Targretin da 75 mg
Superficie corporea (m <sup>2</sup> )	Dose giornaliera totale (mg/di)	
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

#### *Indicazioni per la modifica della dose*

La dose 300 mg/m<sup>2</sup>/di può essere aggiustata a 200 mg/m<sup>2</sup>/di e poi a 100 mg/m<sup>2</sup>/di, oppure temporaneamente sospesa, se la tossicità lo rende necessario. Quando la tossicità è sotto controllo, si può di nuovo cautamente aumentare la dose. Con un appropriato monitoraggio clinico, alcuni pazienti

possono trarre beneficio da dosi superiori a 300 mg/m<sup>2</sup>/di. Dosi superiori a 650 mg/m<sup>2</sup>/di non sono state valutate in pazienti con linfoma cutaneo a cellule T. Negli studi clinici, il bexarotene è stato somministrato per un periodo di 118 settimane ai pazienti con linfoma cutaneo a cellule T. La terapia va continuata finché il paziente ne trae beneficio.

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza clinica e l'efficacia di bexarotene nei bambini (di età inferiore ai 18 anni) non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

#### *Pazienti anziani*

Negli studi clinici il 61% dei pazienti con linfoma cutaneo a cellule T aveva 60 anni o più, mentre il 30% aveva 70 anni o più. In generale, non si è osservata alcuna differenza nei dati relativi alla sicurezza tra i pazienti di età pari o superiore a 70 anni e i pazienti più giovani, ma non si può escludere una maggiore sensibilità al bexarotene per alcuni dei soggetti più anziani. Negli anziani deve essere usata la dose standard.

#### *Pazienti con compromissione renale*

Non sono stati condotti studi formali su pazienti con insufficienza renale. Dai dati farmacocinetici clinici risulta che l'eliminazione urinaria del bexarotene e dei suoi metaboliti rappresenta una via escretoria di scarsa importanza per il bexarotene. In tutti i pazienti valutati, la clearance renale del bexarotene è stata inferiore a 1 ml/minuto. Considerando la quantità limitata di dati disponibili, i pazienti con insufficienza renale devono essere attentamente monitorati durante la terapia con il bexarotene.

#### Modo di somministrazione

Uso orale.

Targretin deve essere assunto in un'unica dose giornaliera durante un pasto. Le capsule non devono essere masticate.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1

Gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili in assenza di efficaci misure contraccettive

Anamnesi di pancreatite

Ipercolesterolemia non controllata

Ipertrigliceridemia non controllata

Ipervitaminosi A

Patologia tiroidea non controllata

Insufficienza epatica

Infezione sistemica in atto

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### *In generale*

Si deve usare cautela nella somministrazione di Targretin capsule ai pazienti di cui è nota l'ipersensibilità ai retinoidi. Non si sono osservati casi di resistenza crociata. I pazienti che assumono il bexarotene si devono astenere dal donare il sangue per trasfusioni. L'idrossianisolo butilato, uno dei componenti di Targretin, può causare irritazione alle mucose. Pertanto, le capsule di Targretin vanno deglutite intere e non masticate.

### *Lipidi*

Gli studi clinici hanno evidenziato una correlazione tra l'iperlipemia e l'uso del bexarotene. Prima di iniziare la terapia con il bexarotene, si deve procedere a digiuno ai test di determinazione dei lipidi nel sangue (trigliceridi e colesterolo), da ripetere a intervalli settimanali fino all'instaurarsi della risposta lipidica al bexarotene, che di norma si osserva entro due-quattro settimane, e successivamente ad intervalli almeno mensili. Prima dell'inizio della terapia con il bexarotene, la trigliceridemia a digiuno deve essere normale, o normalizzata con opportuni interventi. Si deve fare ogni possibile tentativo per mantenere i livelli dei trigliceridi al di sotto di 4,52 mmol/l per ridurre il rischio di sequele cliniche. Se la trigliceridemia a digiuno risulta elevata o si innalza nel corso del trattamento, si raccomanda di istituire una terapia antilipemica e se necessario, di ridurre la dose del bexarotene (da 300 mg/m<sup>2</sup>/die a 200 mg/m<sup>2</sup>/die, e se necessario a 100 mg/m<sup>2</sup>/die) o di interrompere il trattamento. I dati degli studi clinici dimostrano che le concentrazioni di bexarotene non sono influenzate dalla concomitante somministrazione di atorvastatina. Tuttavia, la somministrazione contemporanea di gemfibrozil ha prodotto aumenti considerevoli delle concentrazioni plasmatiche di bexarotene e si consiglia pertanto la somministrazione concomitante di gemfibrozil e bexarotene (vedere paragrafo 4.5). Gli innalzamenti del livello di colesterolo nel siero vanno trattati secondo l'abituale pratica medica.

### *Pancreatite*

Negli studi clinici si è osservata pancreatite acuta associata ad aumenti di trigliceridi a digiuno nel siero. I pazienti con linfoma cutaneo a cellule T che presentino fattori di rischio per la pancreatite (per esempio: precedenti episodi di pancreatite, iperlipemia non controllata, eccessivo consumo di alcool, diabete mellito non controllato, affezioni del tratto biliare e assunzione di farmaci di cui sia nota la capacità di aumentare i livelli dei trigliceridi o di associarsi a tossicità pancreatica) non devono essere trattati con il bexarotene, a meno che il potenziale beneficio non sia superiore al rischio.

### *Anormalità nei test di funzionalità epatica*

Nei test di funzionalità epatica sono stati osservati aumenti correlati all'uso di bexarotene. Dai dati ottenuti dagli studi clinici tuttora in corso risulta che gli aumenti riscontrati si sono risolti nell'80% dei pazienti entro un mese dalla diminuzione della dose o dall'interruzione della terapia. Devono essere eseguiti test di funzionalità epatica prima di iniziare il trattamento, settimanalmente durante il primo mese e in seguito a intervalli di un mese. Si dovrà valutare l'opportunità di sospendere per un certo tempo o definitivamente la terapia con il bexarotene, qualora i risultati dei test raggiungano valori tre volte superiori al limite massimo dei valori normali per la transaminasi glutammico-ossalacetica/aspartato transaminasi (SGOT/AST), la transaminasi sierica glutamico piruvica/alanina amino transferasi (SGPT/ALT) o la bilirubina.

### *Alterazioni della funzione tiroidea*

Nei test della funzione tiroidea su pazienti trattati con il bexarotene si sono osservate delle alterazioni, le più frequenti delle quali sono state una riduzione reversibile nei livelli dell'ormone tiroideo (tiroxina totale [totale T<sub>4</sub>]) e dell'ormone tiroideo stimolante (TSH). Devono essere eseguiti i test della funzione tiroidea prima di iniziare il trattamento e almeno una volta al mese durante il trattamento e a seconda dell'insorgere di sintomi attinenti all'ipotiroidismo. Pazienti con ipotiroidismo sintomatico sottoposti a terapia con il bexarotene sono stati trattati con supplementi di ormone tiroideo con risoluzione dei sintomi.

### *Leucopenia*

Negli studi clinici, si è osservata leucopenia correlata alla terapia con il bexarotene. La maggior parte dei casi si è risolta in seguito a riduzione della dose o a interruzione del trattamento. Deve essere eseguita la determinazione del numero di globuli bianchi con conta differenziale prima di iniziare il trattamento e ripeterla ogni settimana durante il primo mese, e in seguito ogni mese.

### *Anemia*

Negli studi clinici, si è osservata anemia correlata al trattamento con bexarotene. Deve essere eseguita la determinazione dell'emoglobina prima dell'inizio del trattamento e ripeterla ogni settimana durante

il primo mese, e in seguito ogni mese. Le diminuzioni dell'emoglobina vanno trattate secondo l'abituale pratica medica.

#### *Disturbi psichiatrici*

Nei pazienti trattati con retinoidi sistemici, compreso bexarotene, sono state segnalate depressione, depressione peggiorata, ansia e alterazioni dell'umore. Occorre prestare particolare attenzione ai pazienti con anamnesi di depressione. I pazienti devono essere monitorati per rilevare i segni di depressione e, se necessario, rinvii ad un apposito trattamento. Potrebbe essere utile mettere al corrente familiari e amici per rilevare il deterioramento della salute mentale.

#### *Opacità del cristallino*

In seguito al trattamento con bexarotene, in alcuni pazienti si sono riscontrate opacità del cristallino non rilevate in precedenza, oppure variazioni di opacità preesistenti non correlate alla durata del trattamento o al livello della dose assunta. Considerando l'elevata incidenza e la percentuale di sviluppo naturale della cataratta nella popolazione anziana rappresentata negli studi clinici, non c'è stata una chiara correlazione tra l'incidenza dello sviluppo di opacità del cristallino e la somministrazione di bexarotene. Non si esclude tuttavia che il trattamento a lungo termine con bexarotene possa avere un effetto avverso sullo sviluppo di opacità del cristallino nell'uomo. Tutti i pazienti trattati con il bexarotene che presentino disturbi della vista devono essere sottoposti a un appropriato esame oftalmologico.

#### *Vitamina A*

Data l'affinità tra bexarotene e vitamina A, si deve raccomandare ai pazienti di limitare i supplementi di vitamina A a  $\leq 15.000$  UI/di per evitare potenziali effetti tossici additivi.

#### *Pazienti con diabete mellito*

Si deve usare cautela nel somministrare bexarotene a pazienti che fanno uso di insulina, medicinali che favoriscono la secrezione di insulina (per esempio, sulfoniluree) o medicinali che aumentano la sensibilità all'insulina (per esempio, tiazolidinedioni). Dato il noto meccanismo di azione, bexarotene ha il potenziale di accrescere l'attività di questi agenti e causare ipoglicemia. Non sono stati riferiti casi di ipoglicemia associata all'uso di bexarotene in regime di monoterapia.

#### *Fotosensibilità*

L'uso di taluni retinoidi è stato associato a fotosensibilità. I pazienti dovranno essere esortati a ridurre al minimo l'esposizione ai raggi solari ed evitare l'uso di lampade solari durante la terapia con bexarotene, in quanto i dati dei test *in vitro* indicano che il bexarotene può avere un potenziale effetto fotosensibilizzante.

#### *Contraccettivi orali*

Il bexarotene è potenzialmente in grado di indurre enzimi metabolici, e quindi in teoria di ridurre l'efficacia dei contraccettivi estro-progestinici. Pertanto, se il trattamento con bexarotene è destinato a una donna in età fertile, è opportuno che la paziente adotti anche un efficace metodo di contraccezione non ormonale, in quanto il bexarotene appartiene a una categoria farmacoterapeutica per la quale si segnala un elevato rischio di malformazione fetale.

#### Popolazione pediatrica

Targretin non è raccomandato in età pediatrica (bambini di età < 18 anni).

Targretin contiene una piccola quantità di sorbitolo, pertanto, pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio non devono assumere questo medicinale.

## 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

### *Effetti di altre sostanze sul bexarotene*

Non sono stati condotti studi ufficiali per valutare le interazioni di altri medicinali con il bexarotene. Sulla base del metabolismo ossidativo del bexarotene per l'azione del citocromo P450 3A4 (CYP3A4), la somministrazione concomitante di altri substrati di CYP3A4, quali chetoconazolo, itraconazolo, inibitori della proteasi, claritromicina ed eritromicina, potrebbe teoricamente determinare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di bexarotene. Inoltre, la somministrazione concomitante di induttori di CYP3A4, quali rifampicina, fenitoina, desametazone o fenobarbitale, è teoricamente in grado di determinare una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di bexarotene.

Si consiglia cautela in caso di associazione con substrati del CYP3A4 aventi un ristretto margine terapeutico, ad es. agenti immunosoppressori (ciclosporina, tacrolimus, sirolimus), nonché citotossici metabolizzati dal CYP3A4, quali ciclofosfamide, etoposide, finasteride, ifosfamide, tamoxifen, alcaloidi della vinca.

Un'analisi di popolazione delle concentrazioni plasmatiche di bexarotene in pazienti con linfoma cutaneo a cellule T, ha messo in evidenza il fatto che la somministrazione concomitante di gemfibrozil portava a notevoli aumenti nella concentrazione plasmatica di bexarotene. Il meccanismo di tale interazione non è noto. In condizioni analoghe, le concentrazioni di bexarotene non sono state influenzate dalla somministrazione concomitante di atorvastatina o di levotiroxina. Si sconsiglia la somministrazione concomitante di gemfibrozil e bexarotene.

### *Effetti del bexarotene su altre sostanze*

Esistono indicazioni sulla capacità del bexarotene di indurre l'enzima CYP3A4. La ripetuta somministrazione di bexarotene può quindi innescare un fenomeno di auto-induzione del metabolismo, e in particolare a dosaggi maggiori di 300 mg/m<sup>2</sup>/die, è in grado di accelerare il metabolismo e ridurre le concentrazioni plasmatiche di altre sostanze metabolizzate dal citocromo P450 3A4, come tamoxifene. Il bexarotene, per esempio, è in grado di ridurre l'efficacia dei contraccettivi orali (vedere paragrafo 4.4 e 4.6).

Il bexarotene può potenzialmente intensificare l'azione dell'insulina, dei medicinali che favoriscono la secrezione di insulina (ad esempio sulfoniluree) o dei medicinali che aumentano la sensibilità all'insulina (ad esempio, tiazolidindioni) con conseguente ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4).

### *Interazioni in test di laboratorio*

In pazienti di sesso femminile affette da tumore ovarico, i dosaggi dell'antigene 125 del cancro (CA125) possono aumentare in seguito alla terapia con bexarotene.

### *Interazioni con alimenti*

In tutti gli studi clinici è stato prescritto ai pazienti di assumere Targretin capsule durante il pasto o subito dopo di esso. In uno degli studi clinici i valori dell'AUC e del C<sub>max</sub> per il bexarotene plasmatico sono risultati notevolmente più alti dopo l'assunzione di alimenti contenenti grassi rispetto ai valori ottenuti somministrando una soluzione di glucosio. Giacché i dati sulla sicurezza e sull'efficacia ottenuti dagli studi clinici sono basati sulla somministrazione del farmaco insieme agli alimenti, si consiglia di somministrare Targretin capsule insieme agli alimenti.

Considerato il metabolismo ossidativo del bexarotene per azione del citocromo P450 3A4, il succo di pompelmo può teoricamente portare a un aumento nelle concentrazioni plasmatiche di bexarotene.

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

### Gravidanza

Non vi sono dati adeguati provenienti dall'uso del bexarotene in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno riscontrato evidenze di tossicità sulla funzione riproduttiva. Paragonando l'esposizione

al bexarotene degli animali e dell'uomo, non si è potuto dimostrare che esista un margine di sicurezza per quanto concerne la teratogenicità umana (vedere paragrafo 5.3). Il bexarotene è controindicato in gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

La paziente che assuma inavvertitamente il farmaco durante la gravidanza, o che intraprenda una gravidanza durante la terapia con il farmaco, deve essere informata del potenziale pericolo per il feto.

#### Contracezione in pazienti di sesso maschile e femminile

Le donne in età fertile devono mettere in atto un efficace metodo contraccettivo durante la terapia con bexarotene. Nel corso della settimana precedente l'inizio della terapia con bexarotene, si deve ottenere un test di gravidanza sensibile negativo (ad esempio un dosaggio sierico della beta-gonadotropina corionica umana, beta-HCG). Dal momento del test fino all'inizio della terapia, durante la terapia e per almeno un mese dopo la cessazione della terapia dovranno essere adottate misure contraccettive efficaci. In tutti i casi in cui si deve ricorrere alla contraccezione sarà consigliabile utilizzare simultaneamente due metodi contraccettivi affidabili. Il bexarotene è potenzialmente in grado di indurre gli enzimi metabolici, e quindi in teoria di ridurre l'efficacia dei contraccettivi estrogenici (vedere paragrafo 4.5). Pertanto, se il trattamento con bexarotene è destinato a una donna in età fertile, è opportuno che la paziente adotti anche un efficace metodo di contraccezione non ormonale. I pazienti di sesso maschile le cui partner sessuali siano in stato di gravidanza accertata o presunta, o potenzialmente in grado di intraprendere una gravidanza, devono adottare l'uso del preservativo durante i rapporti sessuali per tutta la durata della terapia con bexarotene e per almeno un mese dopo l'ultima assunzione del farmaco.

#### Allattamento

Non è noto se il bexarotene venga escreto nel latte materno. Le madri che allattano al seno non devono assumere il bexarotene.

#### Fertilità

Non ci sono dati sugli effetti di bexarotene sulla fertilità. Nei cani maschi alcuni effetti sono stati documentati (vedere paragrafo 5.3). Pertanto, effetti sulla fertilità non possono essere esclusi.

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia, sono stati riferiti disturbi della vista e capogiri in pazienti trattati con Targretin. I pazienti che avvertano disturbi della vista o capogiri nel corso della terapia, devono astenersi dalla guida di veicoli o dall'uso di macchinari.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del Profilo di Sicurezza

La sicurezza del bexarotene è stata valutata mediante studi clinici su 193 pazienti con linfoma cutaneo a cellule T, trattati con bexarotene per una durata massima di 118 settimane, e in altri studi clinici su 420 pazienti che presentavano neoplasie diverse dal linfoma cutaneo a cellule T.

In 109 pazienti con linfoma cutaneo a cellule T trattati con una dose iniziale raccomandata di 300 mg/m<sup>2</sup>/die, le reazioni avverse al farmaco segnalate con maggiore frequenza sono state iperlipemia ((soprattutto innalzamenti dei trigliceridi) 74%), ipotiroidismo (29%), ipercolesterolemia (28%), cefalea (27%), leucopenia (20%), prurito (20%), astenia (19%), rash (16%), dermatite esfoliativa (15%) e dolore (12%).

## Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse collegate a Targretin segnalate durante gli studi clinici su pazienti con linfoma cutaneo a cellule T (N=109) trattati con una dose iniziale raccomandata di 300 mg/m<sup>2</sup>/die, sono elencate qui di seguito. In base alla frequenza, tali reazioni sono state classificate in: molto comuni (>1/10), comuni (>1/100, <1/10), non comuni (>1/1.000, <1/100), rare (>1/10.000, <1/1.000) e molto rare (<1/10.000).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

**Tabella 2 Reazioni avverse segnalate nei pazienti negli studi clinici**

<b>Classificazione per sistemi e organi (terminologia MedDRA*)</b>	<b>Molto comune</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	Leucopenia	Reazione analoga al linfoma Linfoadenopatia Anemia ipocromica <sup>1,2,3</sup>	Discrasia ematica Porpora Alterazioni della coagulazione Aumento del tempo di coagulazione <sup>2,3</sup> Anemia <sup>1</sup> Trombocitopenia <sup>3</sup> Trombocitemia Eosinofilia <sup>1</sup> Leucocitosi <sup>2</sup> Linfocitosi
<b>Patologie endocrine</b>	Ipotiroidismo	Patologie della tiroide	Iperitiroidismo
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	Iperlipemia Ipercolesterolemia	Aumento di peso SGOT aumentata SGPT aumentata Lattato deidrogenasi aumentata Creatinina aumentata Ipoproteinemia	Gotta Bilirubinemia <sup>1,3</sup> Incremento dell'azoto ureico-ematico Lipoproteine ad alta densità ridotte
<b>Patologie del sistema nervoso</b>		Capogiro Ipoestesia Insonnia	Atassia Neuropatia Vertigine Iperestesia Depressione <sup>1,2,3</sup> Agitazione
<b>Patologie dell'occhio</b>		Occhi secchi Disturbi agli occhi	Cataratta specifica <sup>1,2,3</sup> Ambliopia <sup>3</sup> Disturbi del campo visivo Lesione cornea Alterazione della vista <sup>1,2,3</sup> Blefarite Congiuntivite <sup>3</sup>
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>		Sordità	Disturbi dell'udito
<b>Patologie cardiache</b>			Tachicardia
<b>Patologie vascolari</b>		Edema periferico	Emorragia Iperensione Edema <sup>3</sup> Vasodilatazione <sup>1,2,3</sup>

Classificazione per sistemi e organi (terminologia MedDRA <sup>7</sup> )	Molto comune	Comune	Non comune
			Vene varicose
<b>Patologie gastrointestinali</b>		Vomito Diarrea <sup>1,3</sup> Nausea <sup>3</sup> Anoressia <sup>1</sup> Anomalia dei test di funzionalità epatica Cheilite <sup>2</sup> Secchezza delle fauci <sup>2,3</sup> Costipazione Flatulenza	Pancreatite <sup>1,3</sup> Insufficienza epatica Disfunzione gastrointestinale <sup>1</sup>
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	Dermatite esfoliativa Prurito Rash	Ulcera cutanea Alopecia <sup>1</sup> Ipertrofia cutanea Nodulo cutaneo Acne Sudorazione Pelle secca <sup>2,3</sup> Disturbi della pelle	Raccolta di siero <sup>1</sup> Herpes simplex Eritema pustolare Alterazione del colore della pelle <sup>3</sup> Tricopatia <sup>1</sup> Onicopatia <sup>1,3</sup>
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>		Dolore alle ossa Artralgia Mialgia	Miastenia <sup>1</sup>
<b>Patologie renali e urinarie</b>			Albuminuria <sup>1,3</sup> Disfunzione renale
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	Dolore Cefalea Astenia	Reazione allergica Infezione Brividi <sup>1</sup> Dolore addominale Alterazione del livello ormonale <sup>1</sup>	Neoplasia Febbre <sup>1,2,3</sup> Cellulite Infezione parassitaria Affezioni delle membrane mucose <sup>3</sup> Dorsalgia <sup>1,2,3</sup> Anomalia nei test di laboratorio

- 1: reazioni avverse osservate con maggior frequenza quando sono state somministrate dosi di bexarotene >300 mg/m<sup>2</sup>/di
- 2: reazioni avverse osservate con maggior frequenza quando sono state somministrate dosi di bexarotene 300 mg/m<sup>2</sup>/di in pazienti che presentavano neoplasie diverse dal linfoma cutaneo a cellule T
- 3: reazioni avverse osservate con maggior frequenza quando sono state somministrate dosi di bexarotene >300 mg/m<sup>2</sup>/di (rispetto alla somministrazione di 300 mg/m<sup>2</sup>/di in pazienti affetti da linfoma cutaneo a cellule T) in pazienti che presentavano neoplasie diverse dal linfoma cutaneo a cellule T

**Ulteriori reazioni avverse osservate durante l'uso al di fuori delle dosi raccomandate e dell'indicazione (cioè uso in pazienti affetti da linfoma cutaneo a cellule T ad una dose iniziale >300mg/m<sup>2</sup>/di o in indicazioni non relative al linfoma cutaneo a cellule T):**

Nuove reazioni avverse osservate

Ecchimosi, petecchia, anomalia nella conta leucocitaria, diminuzione della tromboplastina, anomalia nella conta eritrocitaria, disidratazione, aumento dell'ormone gonadotropinico luteinizzante, calo ponderale, aumento della fosfatasi alcalina, aumento della creatina-fosfochinasi, aumento della lipasi, ipercalcemia, emicrania, neurite periferica, parestesia, ipertonia, confusione, ansia, labilità emotiva, sonnolenza, diminuzione della libido, nervosismo, nictalopia, nistagmo, disordine della lacrimazione,

tinnito, alterazione del gusto, dolore toracico, aritmia, disordine vascolare periferico, edema generalizzato, emottisi, dispnea, aumento della tosse, sinusite, faringite, disfagia, ulcerazione del cavo orale, moniliasi orale, stomatite, dispepsia, sete, feci anormali, eruttazione, rash vescico-bollosa, rash maculopapulosa, crampi agli arti inferiori, ematuria, sindrome influenzale, dolore pelvico e forte odore corporeo.

Inoltre sono state riportate le seguenti osservazioni singole: depressione del midollo osseo, diminuzione della protrombina, calo dell'ormone gonadotropinico luteinizzante, aumento dell'amilasi, iponatremia, ipopotassiemia, iperuricemia, ipocolesterolemia, ipolipemia, ipomagnesemia, anomalia dell'andatura, stupore, parestesia periorale, turba della funzione cognitiva, dolore oculare, ipovolemia, ematoma subdurale, insufficienza cardiaca congestizia, palpitazioni, epistassi, anomalia vascolare, disturbo vascolare, pallore, polmonite, disturbo respiratorio, affezione polmonare, disturbo pleurico, colecistite, danno epatico, ittero, ittero colestatico, melena, vomito, laringismo, tenesmo, rinite, aumento dell'appetito, gengivite, herpes zoster, psoriasi, foruncolosi, dermatite da contatto, seborrea, dermatite lichenoidale, artrite, disturbo alle articolazioni, ritenzione urinaria, disturbo della minzione, poliuria, nicturia, impotenza, anomalia delle urine, dilatazione del torace, carcinoma, reazione di fotosensibilità, edema facciale, malessere, infezione virale, dilatazione dell'addome.

Si è osservato che la maggior parte delle reazioni avverse aveva un'incidenza più alta con dosi superiori a 300 mg/m<sup>2</sup>/die. Generalmente tali reazioni si risolvevano senza dare luogo a sequele riducendo la dose o sospendendo il farmaco. Tuttavia, su un totale di 810 soggetti, compresi i pazienti non affetti da tumore maligno, sottoposti a trattamento con bexarotene, si sono riscontrate tre gravi reazioni avverse con esito fatale (pancreatite acuta, ematoma subdurale e insufficienza epatica grave). Tra le suddette reazioni avverse, l'unica riferita da un paziente affetto da linfoma cutaneo a cellule T è stata l'insufficienza epatica grave, successivamente dimostratasi non correlata all'assunzione del bexarotene.

L'ipotiroidismo si manifesta solitamente 4-8 settimane dopo l'inizio della terapia. Può essere asintomatico, risponde al trattamento con tiroxina e si risolve con la sospensione del farmaco.

Il bexarotene presenta un profilo di reazioni avverse diverso da quello di altri farmaci orali non selettivi nei confronti dei recettori dei retinoidi X (RXR). Grazie alla sua attività rivolta principalmente alla formazione di legami con gli RXR, il bexarotene mostra una minore probabilità di causare tossicità mucocutanea, delle unghie e dei peli, artralgia e mialgia, quali fenomeni spesso osservati con gli agenti della formazione di legami con i recettori dell'acido retinoico (RAR).

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

Non sono stati riportati casi clinici di sovradosaggio di Targretin. Ogni sovradosaggio, dovrà essere trattato con provvedimenti di supporto per le manifestazioni e i sintomi riportati dal paziente.

Negli studi clinici, sono state somministrate dosi di bexarotene fino a 1.000 mg/m<sup>2</sup>/die senza alcun effetto di tossicità acuta. Dosi uniche di 1.500 mg/kg (9.000 mg/m<sup>2</sup>) e di 720 mg/kg (14.400 mg/m<sup>2</sup>) rispettivamente nei ratti e nei cani sono state tollerate senza tossicità significativa.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri agenti antineoplastici, codice ATC: L01XF03

#### Meccanismo d'azione

Il bexarotene è un composto sintetico che esplica la propria azione biologica attraverso la formazione di legami selettivi e l'attivazione dei tre recettori dei retinoidi X (RXR:  $\alpha$ ,  $\beta$ , e  $\gamma$ ). Questi recettori, una volta attivati, fungono da fattori di trascrizione che regolano processi quali la differenziazione e la proliferazione cellulare, l'apoptosi e la sensibilizzazione all'insulina. La capacità degli RXR di formare eterodimeri con diversi recettori partner che sono importanti per le funzioni cellulari e per la fisiologia è un'indicazione del fatto che le attività biologiche del bexarotene sono più diversificate di quelle dei composti che attivano i recettori dell'acido retinoico (RAR). *In vitro* il bexarotene inibisce la crescita di classi di cellule tumorali che hanno origine da cellule ematopoietiche o squamose. *In vivo* il bexarotene provoca la regressione dei tumori in alcuni modelli animali e previene la formazione di tumori in altri. Tuttavia l'esatto meccanismo d'azione del bexarotene nel trattamento del linfoma cutaneo a cellule T è tuttora sconosciuto.

#### Risultati clinici

Le capsule di bexarotene sono state valutate mediante studi clinici su 193 pazienti con linfoma cutaneo a cellule T, 93 dei quali con CTCL allo stadio avanzato refrattario ad una terapia sistemica precedente. Tra i 61 pazienti trattati con una dose iniziale di 300 mg/m<sup>2</sup>/die, la percentuale di risposta complessiva determinata sulla base di una valutazione globale del medico, è risultata pari al 51% (31/61) con una percentuale di risposta clinica completa del 3%. Le risposte sono state determinate anche sulla base di un punteggio combinato di cinque segni clinici (superficie trattata, eritema, aumento delle placche, desquamazione e ipo/iperpigmentazione), tenendo conto anche di tutte le manifestazioni extracutanee del linfoma cutaneo a cellule T. Il tasso complessivo di risposta ottenuto da questa valutazione composta è stato del 31% (19/61) con un tasso di risposta clinica completa del 7% (4/61).

### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

#### Assorbimento

*Proporzionalità assorbimento/dose:* la farmacocinetica si è rivelata lineare per dosi fino a 650 mg/m<sup>2</sup>/die. I valori terminali del tempo di dimezzamento dell'eliminazione sono stati generalmente compresi tra una e tre ore. In seguito alla somministrazione ripetuta di dosi uniche giornaliere a livelli  $\geq 230$  mg/m<sup>2</sup>, il C<sub>max</sub> e l'AUC di alcuni pazienti sono risultati inferiori a quelli dei pazienti trattati con singole dosi. Non si sono osservati segni di accumulo prolungato. Alla dose iniziale consigliata di 300 mg/m<sup>2</sup>/die, i parametri farmacocinetici del bexarotene sono risultati simili con la somministrazione in dose singola o in dosi giornaliere ripetute.

#### Distribuzione

*Legami con le proteine/distribuzione:* il bexarotene ha un'alta capacità di formare legami con le proteine del plasma (> 99%). L'assorbimento di bexarotene da parte di organi e tessuti non è stato valutato.

#### Biotrasformazione

*Metabolismo:* i metaboliti del bexarotene nel plasma comprendono il 6- e 7-idrossi-bexarotene e il 6- e 7-osso-bexarotene. Studi *in vitro* hanno indicato che la via metabolica è probabilmente la glucuronidazione, e che il citocromo P450 3A4 è il principale isozima del citocromo 450 al quale si deve la formazione dei metaboliti ossidativi. In base alla formazione di legami *in vitro* e al profilo dei metaboliti per l'attivazione dei recettori dei retinoidi, e alle quantità relative dei singoli metaboliti presenti nel plasma, si può affermare che i metaboliti hanno scarso impatto sul profilo farmacologico dell'attivazione dei recettori dei retinoidi da parte del bexarotene.

### Eliminazione

*Escrezione:* né il bexarotene né i suoi metaboliti vengono escreti nell'urina in quantità apprezzabili. La clearance renale del bexarotene è stimata a meno di 1 ml/minuto. L'escrezione renale non ha quindi alcuna rilevanza come via metabolica per l'eliminazione del bexarotene.

### *Farmacocinetica in popolazioni speciali*

*Età:* l'età non ha un effetto statisticamente significativo sulla farmacocinetica del bexarotene sulla base dei dati di un'analisi di farmacocinetica condotta su una popolazione di 232 pazienti con età > 65 anni e 343 pazienti di età < 65 anni.

*Peso corporeo e sesso:* la clearance apparente del bexarotene aumenta con l'aumentare del peso corporeo sulla base dei dati di un'analisi di farmacocinetica condotta su una popolazione di 614 pazienti con un range di peso da 26 a 145 kg, il sesso non ha alcun effetto statisticamente significativo sulla farmacocinetica del bexarotene.

*Razze:* la farmacocinetica del bexarotene è simile nella popolazione di razza nera e caucasica sulla base dei dati di un'analisi di farmacocinetica condotta su una popolazione di 540 pazienti caucasici e 44 pazienti di razza nera. Non ci sono dati sufficienti per valutare potenziali differenze nella farmacocinetica del bexarotene per altre razze.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Bexarotene non è genotossico. Non sono stati eseguiti studi sulla sua carcinogenicità. Non sono stati eseguiti studi sulla fertilità; tuttavia, in cani maschi sessualmente immaturi, si sono rilevati casi di aspermatogenesi reversibile (studio di 28 giorni) e degenerazione testicolare (studio di 91 giorni). Quando il bexarotene è stato somministrato per sei mesi a cani sessualmente maturi non si sono osservati effetti testicolari. Non si possono escludere effetti sulla fertilità. Come la maggior parte dei retinoidi, il bexarotene si è dimostrato teratogenico ed embriotossico in studi su specie animali di laboratorio con esposizioni sistemiche clinicamente ottenibili per l'uomo. In ratti e cani trattati con bexarotene a esposizioni sistemiche clinicamente ottenibili per l'uomo si sono manifestate cataratte irreversibili che interessavano la zona posteriore del cristallino. L'eziologia di questo risultato è sconosciuta. Nel trattamento di lunga durata con bexarotene non si può escludere un effetto indesiderato sulla formazione di cataratta nell'uomo.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Contenuto della capsula:

macrogol  
polisorbato  
povidone  
idrossianisolo butilato

#### Involucro della capsula:

gelatina  
miscela di sorbitolo speciale e glicerina (glicerina, sorbitolo, sorbitolo anidridi (1,4-sorbitan), mannitolo e acqua)  
biossido di titanio (E171)  
inchiostro per le diciture (alcol SDA 35A (etanolo e acetato di etile), glicole propilenico (E1520), ferro ossido nero (E172), polivinilacetato ftalato, acqua depurata, alcol isopropilico, macrogol 400, ammonio idrossido al 28%).

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

3 anni

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore a 30 °C.  
Tenere il flacone ben chiuso.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flacone in polietilene ad alta densità, con chiusura a prova di bambino, contenente 100 capsule.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.  
Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Eisai GmbH  
Edmund-Rumpler-Straße 3  
60549 Frankfurt am Main  
Germania  
e-mail: medinfo\_de@eisai.net

## **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/01/178/001

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 29 marzo 2001  
Data del rinnovo più recente: 24 aprile 2006

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

**A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

**B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare gli PSUR per questo medicinale in conformità con i requisiti stabiliti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Non pertinente.

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULLA CONFEZIONE ESTERNA E SULL'ETICHETTA DEL FLACONE**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Targretin 75 mg capsule molli  
Bexarotene

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Una capsula contiene 75 mg di bexarotene.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene Sorbitolo. Per maggiori informazioni leggere il foglio illustrativo.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

100 capsule molli

**5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale  
Da deglutire intere  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore a 30 °C  
Tenere il contenitore ben chiuso

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/01/178/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Targretin 75 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI RESI LEGGIBILI**

PC:  
SN:  
NN:

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

### TARGRETIN 75 mg capsule molli bexarotene

**Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

#### Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Targretin e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Targretin
3. Come prendere Targretin
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Targretin
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### 1. Cos'è Targretin e a cosa serve

Il principio attivo di Targretin, il bexarotene, appartiene a un gruppo di farmaci chiamati retinoidi, simili alla vitamina A. Targretin è indicato per il trattamento dei pazienti con linfoma cutaneo a cellule T (CTCL) di grado avanzato, che non abbiano risposto ad almeno un trattamento sistemico precedente. Il linfoma cutaneo a cellule T è una malattia nella quale certi tipi di cellule del sistema linfatico chiamati linfociti T diventano cancerosi e colpiscono la cute.

#### 2. Cosa deve sapere prima di prendere Targretin

##### Non prenda Targretin:

- se è allergico a bexarotene o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se è in gravidanza o allatta al seno, se è in età fertile e non adotta alcun metodo contraccettivo efficace.
- se soffre o ha sofferto di pancreatite, iperlipemia non controllata (elevati colesterolo o trigliceridi nel sangue), ipervitaminosi A, patologia tiroidea non controllata, insufficienza della funzione del fegato o infezione generalizzata in atto.

##### Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di prendere Targretin

- se ha un'ipersensibilità nota ai retinoidi (simili alla vitamina A), è ha una malattia del fegato, presenta iperlipemia (elevati colesterolo o trigliceridi nel sangue) o assume farmaci che potrebbero provocare un aumento dei grassi nel sangue, è affetto da diabete mellito non controllato, soffre o ha sofferto di disturbi alla cistifellea o al dotto biliare, eccede nel consumo di alcool.
- se ha avuto in passato problemi di salute mentale compresi depressione, tendenze aggressive o cambiamenti dell'umore, perché l'assunzione di Targretin può avere effetti sull'umore

Prima di iniziare la terapia, potrà essere necessario eseguire test di determinazione dei grassi nel sangue a digiuno, da ripetere a intervalli settimanali e successivamente mensili per tutta la durata della terapia.

Prima di iniziare la terapia le verranno fatti degli esami del sangue per stabilire la funzionalità del fegato e della tiroide e accertare la quantità di globuli rossi e di globuli bianchi nel sangue, e poi questi verranno controllati durante la terapia.

Nel caso lei abbia disturbi della vista durante la terapia, le verranno fatti degli esami periodici agli occhi.

Si esponga al sole il meno possibile ed eviti l'esposizione alle lampade solari.

Non assuma integratori di vitamina A in dosi giornaliere superiori a 15.000 Unità Internazionali durante il trattamento.

Problemi di salute mentale Potrebbe non accorgersi di alcuni cambiamenti nel suo umore e nel suo comportamento, quindi è molto importante che dica ad amici e familiari che questo medicinale può avere effetti sull'umore e sul comportamento. Queste persone potrebbero accorgersi dei cambiamenti e aiutarla a identificare eventuali problemi di cui dovrà parlare con il medico.

### **Bambini e adolescenti**

Targretin non deve essere utilizzato da bambini o adolescenti.

### **Altri medicinali e Targretin**

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, quali

- chetoconazolo e itraconazolo (per infezioni fungine),
- eritromicina, claritromicina e rifampicina (per infezioni batteriche),
- fenitoina e fenobarbital (per accessi convulsivi),
- gemfibrozil (per ridurre l'elevato livello di grassi nel sangue, quali colesterolo e trigliceridi),
- integratori di vitamina A, inibitori della proteasi (per infezioni virali),
- tamoxifene (per alcune forme di cancro),
- desametasone (per stati infiammatori), insulina, medicinali che favoriscono la secrezione di insulina o che aumentano la sensibilità all'insulina (usati contro il diabete mellito).
- Questo è molto importante, perché quando si prendono diversi medicinali contemporaneamente, il loro effetto può essere indebolito o rafforzato a seconda dei casi.

### **Targretin con cibi e bevande**

Targretin deve essere assunto con il cibo (vedere paragrafo 3). Se consuma regolarmente pompelmo o succo di pompelmo, è opportuno che consulti il medico, in quanto tali sostanze sono potenzialmente in grado di alterare la risposta dell'organismo alla terapia con Targretin.

### **Gravidanza e allattamento**

Targretin può causare danni al feto. Non deve prendere Targretin se è incinta o se sta allattando al seno. Se lei è incinta o sta allattando oppure se pensa di poter essere incinta o lo sta programmando si rivolga al medico prima di prendere questo medicinale. Se lei è fertile, cioè ha la possibilità di rimanere incinta, deve fare un test di gravidanza una settimana prima di iniziare la terapia per escludere che lei sia incinta. A partire da un mese prima dell'inizio della terapia con Targretin fino a un mese dopo che l'avrà terminata, dovrà sempre usare dei contraccettivi efficaci. Si raccomanda di usare insieme due metodi contraccettivi affidabili. Se utilizza un metodo di contraccezione ormonale (per esempio, la pillola contraccettiva), è opportuno che consulti il medico.

Se lei è un uomo e la sua partner è in gravidanza o in età fertile, durante la terapia con bexarotene e per almeno un mese dopo l'assunzione dell'ultima dose, deve sempre far uso del preservativo nei rapporti sessuali.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Non è noto se Targretin possa avere effetti sulla capacità di guidare veicoli o di azionare macchinari. Se avverte disturbi alla vista o capogiri, è opportuno che non guidi veicoli o utilizzi macchinari.

### **Targretin contiene Sorbitolo e idrossianisolo butilato**

Targretin contiene una piccola quantità di sorbitolo (un tipo di zucchero). Se lei ha un'intolleranza a qualche zucchero informi il medico prima di prendere questo medicinale.

L'idrossianisolo butilato può causare irritazione alle mucose. Pertanto, le capsule di Targretin devono essere ingoiate intere e non masticate.

## **3. Come prendere Targretin**

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico.

Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista. La dose che il medico le ha prescritto è quella adatta a lei. La dose raccomandata è in genere un numero da 4 a 10 capsule da prendere una volta al giorno.

Prenda il numero di capsule che le ha prescritto il medico ogni giorno alla stessa ora insieme al pasto. Le capsule si possono prendere o immediatamente prima, o durante o subito dopo il pasto, a seconda delle preferenze. Le capsule devono essere ingoiate intere e non masticate.

### **Durata del trattamento con Targretin**

Benché diversi pazienti abbiano un miglioramento nelle prime settimane, la maggior parte ha bisogno di diversi mesi di trattamento o più per poter migliorare.

### **Se prende più Targretin di quanto deve**

Se ha preso più della dose di Targretin prescritta deve rivolgersi al medico.

### **Se dimentica di prendere Targretin**

Se si dimentica di prendere una dose, prenda la sua dose giornaliera al pasto successivo, e riprenda il giorno dopo con la dose abituale. Non prenda una dose doppia in uno stesso giorno per compensare la dimenticanza della dose del giorno prima.

### **Se interrompe il trattamento con Targretin**

Il medico deve decidere per quanto tempo deve prendere Targretin e quando può interrompere il trattamento. Non smetta di prendere il farmaco fino a quando il medico le consiglia di farlo.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Se avverte qualche peggioramento nel suo stato di salute mentre sta prendendo Targretin, consulti il medico il prima possibile. A volte è necessario aggiustare la dose o interrompere la terapia. Il medico le consiglierà cosa fare.

Quelli che seguono sono effetti indesiderati riportati da pazienti con linfoma cutaneo a cellule T trattati con la dose iniziale raccomandata.

### Molto comuni (che possono verificarsi in più di 1 su 10 pazienti trattati):

Conta leucocitaria bassa (basso numero di globuli bianchi nel sangue)

Abbassamento del livello di ormoni tiroidei

Aumento dei grassi nel sangue (trigliceridi e colesterolo)  
Reazioni cutanee (prurito, arrossamento, irritazione, desquamazione della pelle)  
Mal di testa, stanchezza, indolensimento

Comuni (che possono verificarsi fino a 1 su 10 pazienti trattati):

Conta eritrocitaria bassa (basso numero di globuli rossi nel sangue), ingrossamento dei linfonodi, peggioramento del linfoma  
Disturbi della tiroide  
Aumento degli enzimi del fegato, disfunzioni renali, bassa quantità di proteine nel sangue, aumento di peso  
Insonnia, capogiri, ridotta sensibilità cutanea  
Secchezza dell'occhio, sordità, abnorme sensibilità dell'occhio, inclusa irritazione e pesantezza  
Gonfiore alle gambe e alle braccia  
Nausea, diarrea, bocca secca, labbra secche, perdita dell'appetito, stitichezza, eccesso di gas nell'intestino, test anormali della funzionalità del fegato, vomito  
Pelle secca, disturbi della pelle, caduta dei capelli, piaghe, acne, ispessimento della pelle, noduli cutanei, aumento della sudorazione  
Dolori alle articolazioni, dolori alle ossa, dolori muscolari  
Brividi, dolori addominali, reazioni allergiche, infezione

Non comuni (che possono verificarsi fino a 1 su 100 pazienti trattati):

Anomalie del sangue: eosinofilia, leucocitosi, linfocitosi, porpora, aumento o diminuzione delle piastrine nel sangue  
Eccessiva attività della tiroide  
Elevata concentrazione di bilirubina nel sangue, deterioramento della funzione renale, gotta, diminuzione del colesterolo HDL  
Agitazione, difficoltà di mantenimento dell'equilibrio, depressione, aumentata sensibilità cutanea al tatto, abnorme sensibilità nervosa, vertigini  
Alterazione della vista, offuscamento della vista, infiammazione delle palpebre, cataratta, infiammazione della congiuntiva corneale, lesione della cornea, disturbo dell'udito, difetto del campo visivo  
Gonfiore, emorragia, ipertensione, tachicardia, dilatazione visibile delle vene, dilatazione dei vasi sanguigni  
Disturbi gastrointestinali, insufficienza epatica, infiammazione del pancreas  
Alterazione dei capelli e dei peli del corpo (tricosi), herpes (herpes simplex), alterazione delle unghie (onicosi), eritema pustolare, raccolta di siero, cambiamento del colore della pelle  
Indebolimento dei muscoli  
Proteine nelle urine, disfunzione renale  
Dolore alla schiena, infezione cutanea, febbre, infezione da parassiti, anomalie nei parametri di laboratorio, affezione delle membrane mucose, tumore

Rari effetti che causano la morte sono l'infiammazione acuta del pancreas, le emorragie cerebrali e l'insufficienza grave del fegato.

**Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

**5. Come conservare Targretin**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non conservare a temperatura superiore a 30 °C. Tenere il flacone ben chiuso.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene Targretin**

Ogni capsula di Targretin contiene 75 mg di bexarotene, il principio attivo. Le capsule contengono anche gli altri ingredienti: macrogol, polisorbato, povidone e idrossianisolo butilato.

L'involucro della capsula è costituito da gelatina, una miscela di sorbitolo speciale e glicerina (glicerina, sorbitolo, sorbitolo anidridi (1,4-sorbitan), mannitolo e acqua), biossido di titanio (E171) e inchiostro per le diciture (alcol SDA 35A (etanolo e acetato di etile), glicole propilenico (E1520), ferro ossido nero (E172), polivinilacetato ftalato, acqua depurata, alcol isopropilico, macrogol 400, ammonio idrossido al 28%).

### **Descrizione dell'aspetto di Targretin e contenuto della confezione**

Targretin è disponibile in capsule molli per uso orale in un flacone di plastica bianca da 100 capsule.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Eisai GmbH  
Edmund-Rumpler-Straße 3  
60549 Frankfurt am Main  
Germania  
e-mail: medinfo\_de@eisai.net

### **Produttore**

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

#### **België/Belgique/Belgien**

Eisai SA/NV  
Tél/Tel: +32 (0)800 158 58

#### **Lietuva**

Ewopharma AG atstovybė  
Tel: +370 5 2430444

#### **България**

Ewopharma AG  
Тел.: +359 2 962 12 00

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Eisai SA/NV  
Tél/Tel: +32 (0)800 158 58  
(Belgique/Belgien)

#### **Česká republika**

Eisai GesmbH organizační složka  
Tel: + 420 242 485 839

#### **Magyarország**

Ewopharma Hungary Ltd.  
Tel: +36 1 200 46 50

**Danmark**

Eisai AB  
Tlf: + 46 (0) 8 501 01 600  
(Sverige)

**Deutschland**

Eisai GmbH  
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50

**Eesti**

Ewopharma AG Eesti filiaal  
Tel: +372 6015540

**Ελλάδα**

Arriani Pharmaceutical S.A.  
Τηλ: + 30 210 668 3000

**España**

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

**France**

Eisai SAS  
Tél: + (33) 1 47 67 00 05

**Hrvatska**

Ewopharma d.o.o  
Tel: +385 (0) 1 6646 563

**Ireland**

Eisai GmbH  
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50  
(Germany)

**Ísland**

Eisai AB  
Sími: + 46 (0)8 501 01 600  
(Svíþjóð)

**Italia**

Eisai S.r.l.  
Tel: + 39 02 5181401

**Κύπρος**

Arriani Pharmaceuticals S.A.  
Τηλ: + 30 210 668 3000  
(Ελλάδα)

**Latvija**

Ewopharma AG Pārstāvniecība  
Tel: +371 67450497

**Malta**

Cherubino LTD  
Tel: +356 21343270

**Nederland**

Eisai B.V.  
Tel: + 31 (0) 900 575 3340

**Norge**

Eisai AB  
Tlf: + 46 (0) 8 501 01 600  
(Sverige)

**Österreich**

Eisai GesmbH  
Tel: + 43 (0) 1 535 1980-0

**Polska**

Ewopharma AG Sp. z o.o.  
Tel: +48 (22) 620 11 71

**Portugal**

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

**România**

Ewopharma AG  
Tel: +40 21 260 13 44

**Slovenija**

Ewopharma d.o.o.  
Tel: +386 590 848 40

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Eisai GmbH  
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50  
(Germany)

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.