

**ANNEXE I**  
**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Targretin 75 mg, capsules molles

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque capsule molle contient 75 mg de bexarotène.

Excipient(s) à effet notoire : sorbitol

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Capsule molle

Capsule molle blanc-cassé contenant une suspension liquide.

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Targretin est indiqué pour le traitement des manifestations cutanées des lymphomes cutanés T épidermotropes (LCT) de l'adulte, au stade avancé et réfractaires à au moins un traitement systémique.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

La thérapie par bexarotène ne doit être commencée et poursuivie que par des médecins ayant acquis une expérience suffisante dans le traitement des patients atteints de LCT.

#### Posologie

La dose initiale recommandée est de 300 mg/m<sup>2</sup>/jour. Le calcul de la dose initiale est fait d'après la surface corporelle du patient :

**Tableau 1 Dose initiale recommandée**

Concentration initiale de la dose (300 mg/m <sup>2</sup> /jour)		Nombre de capsules de 75 mg de Targretin
Zone de surface corporelle (m <sup>2</sup> )	Dose quotidienne totale (mg/jour)	
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

#### *Recommandations concernant la modification de la dose*

La dose de 300 mg/m<sup>2</sup>/jour peut être diminuée à 200 mg/m<sup>2</sup>/jour puis à 100 mg/m<sup>2</sup>/jour ou le traitement interrompu temporairement, en cas de toxicité. Lorsque la toxicité est contrôlée, la

posologie peut être à nouveau prudemment augmentée. Avec un suivi clinique approprié, certains patients peuvent être traités par des doses supérieures à 300 mg/m<sup>2</sup>/jour. Chez les patients atteints de LTC, des doses supérieures à 650 mg/m<sup>2</sup>/jour n'ont pas été évaluées. Chez ces patients, lors d'essais cliniques, le bexarotène a été administré jusqu'à 118 semaines.

#### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité du bexarotène chez les enfants (âgés de moins de 18 ans) n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

#### *Personnes âgées*

Sur le nombre total de patients atteints de LCT dans les études cliniques, 61 % avaient 60 ans ou plus, tandis que 30 % avaient 70 ans ou plus. Dans l'ensemble, il n'y avait pas de différence de tolérance entre les patients de 70 ans ou plus et les patients plus jeunes mais une plus grande sensibilité au bexarotène chez des personnes plus âgées ne put être exclue. La dose standard peut être utilisée chez les personnes âgées.

#### *Patients présentant une insuffisance rénale*

Aucune étude spécifique n'a été réalisée chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Les données pharmacocinétiques cliniques indiquent que l'élimination urinaire du bexarotène et de ses métabolites est une voie mineure d'excrétion pour le bexarotène. Chez tous les patients évalués, la clairance rénale du bexarotène était estimée inférieure à 1 ml / minute. Les données étant limitées, les patients avec une insuffisance rénale seront étroitement surveillés lors du traitement par bexarotène.

#### Mode d'administration

Voie orale.

Les capsules molles de Targretin doivent être administrées par voie orale en une prise par jour avec un repas. Il ne faut pas croquer les capsules molles.

#### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer sans contraception efficace

Antécédents de pancréatite

Hypercholestérolémie incontrôlée

Hypertriglycéridémie incontrôlée

Hypervitaminose A

Maladie thyroïdienne incontrôlée

Insuffisance hépatique

Infection systémique en cours

#### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

##### *Généralité*

Ce traitement sera utilisé avec prudence chez les patients présentant une hypersensibilité connue aux rétinoïdes. Aucun signe clinique de réactivité croisée n'a été noté. Les patients sous bexarotène ne doivent pas donner de sang pour une transfusion. L'hydroxyanisole butylé, un des constituants de Targretin, peut causer une irritation des muqueuses. Les capsules molles intactes doivent être avalées et non croquées.

##### *Lipides*

L'hyperlipidémie a été identifiée comme un effet associé à l'utilisation du bexarotène dans des études cliniques. Les taux des lipides (triglycérides et cholestérol) seront dosés à jeun avant le début du traitement par bexarotène ainsi qu'à intervalles hebdomadaires jusqu'à ce que la réponse des lipides au bexarotène soit établie, ce qui se produit le plus souvent entre deux et quatre semaines et, ensuite, à des intervalles d'au moins un mois. Le taux des triglycérides à jeun doit être normal ou normalisé avant d'administrer le bexarotène. Il devrait être maintenu en dessous de 4,52 mmol/l afin de réduire le risque de séquelles cliniques. Si le taux des triglycérides à jeun est élevé ou augmente pendant le traitement, il est recommandé de commencer un traitement antilipémique et, le cas échéant, de diminuer les doses de bexarotène (de 300 mg/m<sup>2</sup>/jour de bexarotène à 200 mg/m<sup>2</sup>/jour, voire à 100 mg/m<sup>2</sup>/jour, en cas de nécessité) ou d'arrêter le traitement. Les données provenant des études cliniques indiquent que les concentrations plasmatiques de bexarotène n'ont pas été affectées par l'administration concomitante d'atorvastatine. Toutefois, l'administration concomitante de gemfibrozil a entraîné une importante augmentation de la concentration plasmatique de bexarotène et n'est pas recommandée ; (voir rubrique 4.5). L'augmentation du cholestérol sérique sera traitée selon la pratique médicale en vigueur.

#### *Pancréatite*

La pancréatite aiguë associée à l'augmentation des triglycérides sériques a été rapportée dans les études cliniques. Les patients atteints de LCT et présentant des facteurs de risques de pancréatite (antécédents d'épisodes de pancréatite, hyperlipidémie incontrôlée, une consommation excessive d'alcool, diabète sucré incontrôlé, maladie des voies biliaires et traitement hyperlipémiant ou associé à une toxicité pancréatique) ne seront traités avec le bexarotène, que si le bénéfice potentiel apporté au patient dépasse les risques encourus.

#### *Anomalies du bilan hépatique*

Une élévation des transaminases au cours du traitement par bexarotène a été rapportée. D'après les données d'études cliniques en cours, l'élévation observée s'est normalisée en un mois, après une diminution de la dose ou un arrêt de la thérapie chez 80 % des patients. Le bilan hépatique sera fait avant le début du traitement, toutes les semaines pendant le premier mois et ensuite mensuellement. Le traitement par bexarotène sera temporairement interrompu ou arrêté si les valeurs des SGPT/ALT, SGOT/AST ou de la bilirubine dépassent trois fois les valeurs normales (3N).

#### *Modifications de la fonction thyroïdienne (TFT)*

Les modifications de la fonction thyroïdienne observées chez les patients sous bexarotène ; étaient le plus souvent une diminution réversible des taux des hormones thyroïdiennes (thyroxine T4) et en thyrotropine (TSH). Ces hormones doivent être dosées avant le début du traitement, ensuite surveillées au moins mensuellement pendant le traitement et, par la suite, en fonction de l'apparition de symptômes de l'hypothyroïdie. Les patients avec une hypothyroïdie symptomatique due au bexarotène ont été traités avec des suppléments d'hormones thyroïdiennes, ce qui a entraîné la résolution des symptômes.

#### *Leucopénie*

Lors d'études cliniques, une leucopénie associée à la thérapie par bexarotène a été rapportée. Dans la plupart des cas, elle a été normalisée après la diminution de la dose ou l'arrêt du traitement. La numération des globules blancs avec la formule leucocytaire sera effectuée avant le début du traitement, chaque semaine pendant le premier mois et, par la suite, mensuellement.

#### *Anémie*

Lors d'études cliniques, une anémie associée à la thérapie par bexarotène a été rapportée. Le taux de l'hémoglobine sera analysé, avant le début du traitement, ensuite chaque semaine pendant le premier mois et, par la suite, mensuellement. La baisse de l'hémoglobine sera traitée selon la pratique médicale en vigueur.

### *Troubles psychiatriques*

Des cas de dépression, de dépression aggravée, d'anxiété et de changement de l'humeur ont été rapportés chez des patients traités par des rétinoïdes systémiques, dont le bexarotène. Une attention particulière est nécessaire chez les patients ayant des antécédents de dépression. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance afin de détecter des signes éventuels de dépression et mettre en œuvre un traitement approprié si nécessaire. La sensibilisation de la famille et des amis peut être utile pour détecter une détérioration éventuelle de la santé mentale.

### *Opacité du cristallin*

Chez certains patients, et suite au traitement par bexarotène, une opacité cristallinienne non détectée au préalable ou un changement de l'opacité préexistante du cristallin ont été constatés ; ces lésions n'ont pas été associées à la durée du traitement ou à la dose administrée. Étant donné la forte prévalence et l'augmentation naturelle du taux de formation d'une cataracte chez les patients plus âgés, il n'y avait pas d'association apparente entre l'incidence de la formation d'une opacité cristallinienne et l'administration du bexarotène chez ces patients inclus dans les études cliniques. Toutefois, un effet indésirable du traitement à long terme par bexarotène sur la formation d'une opacité cristallinienne n'est pas exclu chez l'homme. Tout patient traité par bexarotène et ayant des troubles visuels doit avoir un examen ophtalmologique approprié.

### *Supplément en vitamine A*

Étant donné la relation entre le bexarotène et la vitamine A, les patients devraient restreindre les suppléments en vitamine A à  $\leq 15\ 000$  UI/jour pour éviter tout effet toxique cumulatif potentiel.

### *Patients atteints d'un diabète sucré*

Le bexarotène doit être prudemment administré aux patients sous insuline, sous agents améliorant la sécrétion de l'insuline (par exemple les sulfonylurées) ou sous sensibilisateurs à l'insuline (par exemple les thiazolidinediones). D'après son mécanisme d'action connu, le bexarotène peut potentialiser l'action de ces agents, ce qui entraîne une hypoglycémie. Aucun cas d'hypoglycémie associé à l'utilisation du bexarotène sous forme de monothérapie n'a été rapporté.

### *Photosensibilité*

L'utilisation de certains rétinoïdes a été associée à la photosensibilité. Il est conseillé aux patients de minimiser leur exposition au soleil et d'éviter les lampes à bronzer pendant le traitement par bexarotène, les données *in vitro* indiquant que le bexarotène ne peut avoir un effet photosensibilisant.

### *Contraceptifs oraux*

Le bexarotène est un inducteur potentiel du métabolisme enzymatique et peut théoriquement réduire l'efficacité des contraceptifs œstro-progestatifs. Si le traitement par bexarotène est prescrit chez une femme en âge de procréer, une méthode de contraception non-hormonale doit être ajoutée du fait que le bexarotène appartient à une classe thérapeutique dont le risque de malformation est élevé chez l'homme.

### Population pédiatrique

Targetin n'est pas recommandé chez les enfants (âgés de moins de 18 ans).

Targetin contient une petite quantité de sorbitol, les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au fructose ne doivent donc pas prendre ce médicament.

## **4.5 Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

### *Effets d'autres substances sur le bexarotène*

Aucune étude spécifique n'a été conduite pour évaluer les interactions médicamenteuses avec le bexarotène. Étant donné le métabolisme oxydatif du bexarotène par le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4), la coadministration d'autres substrats de CYP3A4 comme le kétoconazole,

l'itraconazole, les inhibiteurs de la protéase, la clarithromycine et l'érythromycine, peut théoriquement augmenter les concentrations plasmatiques de bexarotène. En outre, la coadministration des inducteurs de CYP3A4 comme la rifampicine, la phénytoïne, le dexaméthasone ou le phénobarbital peut, en principe, diminuer les concentrations plasmatiques de bexarotène.

On recommande la prudence en cas d'association à des substrats du CYP3A4 ayant un indice thérapeutique étroit, tels que les immunosuppresseurs (ciclosporine, tacrolimus, sirolimus) ainsi qu'aux cytotoxiques métabolisés par le CYP3A4 tels que le cyclophosphamide, l'étoposide, le finastéride, l'ifosfamide, le tamoxifène, les alcaloïdes de la pervenche.

Une analyse des concentrations plasmatiques de bexarotène chez les patients atteints de LCT a démontré que l'administration concomitante de gemfibrozil provoquait d'importantes augmentations de concentrations de bexarotène dans le plasma. Le mécanisme de cette interaction est inconnu. Dans des conditions similaires, les concentrations de bexarotène n'ont pas été affectées par l'administration concomitante d'atorvastatine ou de lévothyroxine. L'administration concomitante du gemfibrozil et du bexarotène n'est pas recommandée.

#### *Effets du bexarotène sur d'autres substances*

Le bexarotène semble être l'inducteur du CYP3A4. L'administration répétée du bexarotène pourrait entraîner une auto-induction de son propre métabolisme et, surtout à des doses supérieures à 300 mg/m<sup>2</sup>/jour, et réduire les concentrations plasmatiques d'autres substances métabolisées par le cytochrome P450 3A4, tel que le tamoxifène. Par exemple, le bexarotène peut diminuer l'efficacité des contraceptifs oraux (voir rubriques 4.4 et 4.6).

Le bexarotène peut potentialiser l'action de l'insuline, des agents stimulant la sécrétion d'insuline (par exemple les sulfonylurées) ou des agents améliorant la sensibilité à l'insuline (par exemple les thiazolidinediones) et entraîner une hypoglycémie (voir rubrique 4.4).

#### *Interactions de tests de laboratoire*

Les taux de CA125 peuvent être augmentés pendant le traitement par bexarotène chez les patientes ayant un cancer ovarien.

#### *Interactions alimentaires*

Dans tous les essais cliniques, on a demandé aux patients de prendre les capsules molles de Targretin pendant ou immédiatement après un repas. Dans une étude clinique, les valeurs plasmatiques (AUC et C<sub>max</sub>) de bexarotène étaient nettement supérieures après l'administration d'un repas riche en graisses que celles relevées après l'administration d'une solution de glucose. Les données sur la sécurité et l'efficacité, provenant des essais cliniques, ont été obtenues à partir de l'administration du médicament avec un il est recommandé d'administrer les capsules molles de Targretin avec la nourriture.

Etant donné le métabolisme oxydatif du bexarotène par le cytochrome P450 3A4, le jus de pamplemousse peut théoriquement augmenter les concentrations plasmatiques de bexarotène.

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### Grossesse

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation du bexarotène chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction. La comparaison de l'exposition animale et humaine au bexarotène, n'a pas permis de calculer une marge de sécurité quant à la tératogénicité humaine (voir rubrique 5.3). Le bexarotène est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3).

Si ce médicament est utilisé par accident au cours de la grossesse ou si la patiente devient enceinte pendant qu'elle suit ce traitement, elle devra être informée du danger potentiel que peut encourir le fœtus.

#### Contraception chez les hommes et les femmes

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des moyens de contraception efficaces pendant le traitement par bexarotène. Le dosage de  $\beta$ -HCG plasmatiques doit être négatif au cours de la semaine qui précède le début du traitement par bexarotène. Une contraception efficace sera utilisée dès le dosage de  $\beta$ -HCG plasmatiques, pendant le traitement et pendant au moins un mois après l'arrêt de celui-ci. Lorsque la contraception est nécessaire, il est recommandé d'utiliser simultanément deux méthodes fiables de contraception. Le bexarotène peut induire les enzymes métaboliques et, de ce fait, réduire, en théorie, l'efficacité des contraceptifs œstro-progestatifs (voir rubrique 4.5). Donc, si un traitement par bexarotène est envisagé chez une femme en âge de procréer, une méthode fiable de contraception, non hormonale, est également recommandée. Les patients de sexe masculin dont les partenaires sexuelles sont enceintes, pourraient l'être ou pourraient le devenir, utiliseront des préservatifs lors des rapports sexuels pendant le traitement et pendant au moins un mois après la dernière dose de bexarotène.

#### Allaitement

On ne sait pas si le bexarotène est excrété dans le lait maternel. Le bexarotène ne doit pas être prescrit aux mères allaitant leurs enfants.

#### Fertilité

Il n'y a pas de données humaines sur l'effet du bexarotène sur la fertilité. Certains effets ont été documentés chez des chiens mâles (voir rubrique 5.3). Des effets sur la fertilité ne peuvent être exclus.

### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Toutefois, des cas d'étourdissements et de problèmes de vision chez les patients sous Targretin ont été rapportés. Les patients ayant des étourdissements ou des problèmes de vision pendant la thérapie ne doivent pas conduire de véhicules ni utiliser de machines.

### **4.8 Effets indésirables**

#### Résumé du profil de sécurité

La sécurité du bexarotène a été évaluée lors d'études cliniques sur 193 patients atteints de LCT qui avaient reçu du bexarotène pendant 118 semaines et sur 420 patients atteints d'un cancer non-LCT dans d'autres études.

Chez 109 patients atteints de LCT, traités avec la dose initiale recommandée de 300 mg/m<sup>2</sup>/jour, les effets indésirables les plus souvent rapportés étaient l'hyperlipémie [(principalement une augmentation des triglycérides) 74 %], l'hypothyroïdie (29 %), l'hypercholestérolémie (28 %), les céphalées (27 %), la leucopénie (20 %), le prurit (20 %), l'asthénie (19 %), les éruptions cutanées (16 %), la dermatite exfoliative (15 %) et les douleurs (12 %).

#### Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables suivants, associés au médicament, ont été rapportés pendant les études cliniques sur des patients atteints de LCT (N=109), traités avec la dose initiale recommandée de 300 mg/m<sup>2</sup>/jour. La fréquence des effets indésirables est classée comme étant très fréquente (>1/10), fréquente (>1/100, <1/10), peu fréquente (>1/1000, <1/100), rare (>1/10 000, <1/1000) et très rare (<1/10 000).

Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

**Tableau 2 Effets indésirables rapportés chez les patients des essais cliniques**

<b>Classe de systèmes d'organes</b> (terminologie MedDRA*)	<b>Très fréquent</b>	<b>Fréquent</b>	<b>Peu fréquent</b>
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	Leucopénie	Réaction ressemblant au lymphome Lymphadénopathie Anémie hypochrome <sup>1,2,3</sup>	Dyscrasie sanguine Purpura Trouble de la coagulation Augmentation du temps de coagulation <sup>2,3</sup> Anémie <sup>1</sup> Thrombocytopénie <sup>3</sup> Thrombocythémie Éosinophilie <sup>1</sup> Leucocytose <sup>2</sup> Lymphocytose
<b>Affections endocriniennes</b>	Hypothyroïdie	Trouble thyroïdien	Hyperthyroïdie
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	Hyperlipémie Hypercholestérolémie	Prise de poids Augmentation de la SGOT Augmentation de la SGPT Augmentation de la déshydrogénase lactique Augmentation de la créatinine Hypoprotéïnémie	Goutte Bilirubinémie <sup>1,3</sup> Augmentation de l'urémie <sup>1</sup> Diminution des lipoprotéines à haute densité (LDH)
<b>Affections du système nerveux</b>		Étourdissements Hypoesthésie Insomnie	Ataxie Neuropathie Vertiges Hyperesthésie Dépression <sup>1,2,3</sup> Agitation
<b>Affections oculaires</b>		Sécheresse oculaire Troubles oculaires	Cataracte spécifiée <sup>1,2,3</sup> Amblyopie <sup>3</sup> Troubles du champ visuel Lésion de la cornée Vision anormale <sup>1,2,3</sup> Blépharite Conjunctivite <sup>3</sup>
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>		Surdité	Troubles auditifs
<b>Affections cardiaques</b>			Tachycardie
<b>Affections vasculaires</b>		Cedème périphérique	Hémorragie Hypertension Cedème <sup>3</sup> Vasodilatation <sup>1,2,3</sup>



<b>Classe de systèmes d'organes</b> (terminologie MedDRA*)	<b>Très fréquent</b>	<b>Fréquent</b>	<b>Peu fréquent</b>
			Varices
<b>Affections gastro-intestinales</b>		Vomissements Diarrhée <sup>1,3</sup> Nausées <sup>3</sup> Anorexie <sup>1</sup> Anomalie du bilan hépatique Chéilite <sup>2</sup> Sècheresse buccale <sup>2,3</sup> Constipation Météorisme	Pancréatite <sup>1,3</sup> Insuffisance hépatique Troubles gastro-intestinaux <sup>1</sup>
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	Dermatite exfoliative Prurit Éruption cutanée	Ulcères cutanés Alopécie <sup>1</sup> Hypertrophie cutanée Nodules cutanés Acné Sueurs Sècheresse cutanée <sup>2,3</sup> Troubles cutanés	Drainage séreux <sup>1</sup> Herpès Éruption cutanée pustuleuse Décoloration cutanée <sup>3</sup> Affections du cuir chevelu <sup>1</sup> Affections des ongles <sup>1,3</sup>
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>		Douleur osseuse Arthralgie Myalgie	Myasthénie <sup>1</sup>
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>			Albuminurie <sup>1,3</sup> Anomalie des fonctions rénales
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	Douleurs Céphalées Asthénie	Réaction allergique Infection Frissons <sup>1</sup> Douleurs abdominales Modifications hormonales <sup>1</sup>	Néoplasme Fièvre <sup>1,2,3</sup> Cellulite Infection parasitaire Trouble des muqueuses <sup>3</sup> Douleur dorsale <sup>1,2,3</sup> Anomalies biologiques

- 1 : effets indésirables observés avec une fréquence accrue quand le bexarotène était administré à une dose >300 mg/m<sup>2</sup>/jour.
- 2 : effets indésirables observés avec une fréquence accrue quand le bexarotène était administré à une dose de 300 mg/m<sup>2</sup>/jour chez des patients souffrant d'un cancer non-LTC.
- 3 : effets indésirables observés avec une fréquence accrue quand le bexarotène était administré à une dose de >300 mg/m<sup>2</sup>/jour (par rapport à l'administration à des patients avec LTC, à raison de 300 mg/m<sup>2</sup>/jour) chez des patients souffrant d'un cancer non-LTC.

**Autres effets indésirables observés quand le produit est utilisé en dehors des doses et des indications recommandées (à savoir, utilisé dans le LCT à une dose initiale > 300 mg/m<sup>2</sup>/jour ou pour des indications relatives au cancer non-LCT) :**

Réactions indésirables nouvellement observées

Ecchymoses, pétéchie, anomalie des globules blancs, diminution de la thromboplastine, anomalie érythrocytaire, déshydratation, augmentation de l'hormone gonadotrope lutéinisante, perte de poids, augmentation de la phosphatase alcaline, augmentation de la créatinine-phosphokinase, augmentation de la lipase, hypercalcémie, céphalées, névrite périphérique, paresthésie, hypertonie, confusion, anxiété, labilité émotionnelle, somnolence, baisse de la libido, nervosité, cécité nocturne, nystagmus, troubles de la sécrétion des larmes, acouphène, perversion du goût, douleurs thoraciques, arythmie, troubles vasculaires périphériques, œdème généralisé, hémoptysie, dyspnée, toux accrue, sinusite, pharyngite, dysphagie, ulcère buccal, candidose orale, stomatite, dyspepsie, soif, selles anormales, éructation, éruption vésico-bulleuse, éruption maculo-papuleuse, crampes dans les jambes, hématurie, syndrome grippal, douleurs pelviennes et changement des odeurs corporelles.

Des observations uniques des effets suivants ont été également été rapportées : dépression médullaire, diminution de la prothrombine, diminution de l'hormone gonadotrope lutéinisante, augmentation de l'amylase, hyponatrémie, hypokaliémie, hyperuricémie, hypocholestérolémie, hypolipémie, hypomagnésémie, démarche anormale, stupeur, paresthésie péri-buccale, troubles de la pensée, douleur oculaire, hypovolémie, hématome sous-dural, insuffisance cardiaque congestive, palpitations, épistaxis, anomalie vasculaire, trouble vasculaire, pâleur, pneumonie, troubles de la respiration, trouble pulmonaire, trouble pleural, cholécystite, lésions hépatiques, ictère, ictère cholestatique, méléna, vomissements, laryngisme, ténesme, rhinite, augmentation de l'appétit, gingivite, zona, psoriasis, furonculose, dermatite de contact, séborrhée, dermatite lichénoïde, arthrite, trouble des articulations, rétention des urines, insuffisance urinaire, polyurie, nycturie, impotence, anomalie des urines, distension mammaire, carcinome, réaction de photosensibilité, œdème du visage, malaise, infection virale, distension abdominale.

La majorité des effets indésirables ont été observés plus fréquemment avec des doses supérieures à 300 mg/m<sup>2</sup>/jour. Généralement, ces effets disparaissent sans laisser de séquelles en réduisant la dose ou en arrêtant le médicament. Toutefois, sur un total de 810 patients, y compris ceux sans malignité traités par bexarotène, trois effets indésirables graves avec issue fatale ont été observés (pancréatite aiguë, hématome sous-dural et insuffisance hépatique). Seule l'insuffisance hépatique, jugée non liée au bexarotène, est survenue chez un patient atteint de LCT.

L'hypothyroïdie apparaît généralement 4 à 8 semaines après le début du traitement. Elle peut être asymptomatique et répond au traitement par thyroxine ; elle disparaît après l'arrêt du médicament.

Le bexarotène a un profil d'effets indésirables différent de celui rapporté avec les autres rétinoïdes oraux, non-RXR (rétinoïde-X-récepteur) sélectifs. Grâce à son activité principalement sélective pour le RXR, le bexarotène est moins susceptible de provoquer des toxicités muco-cutanées, des affections des ongles et du cuir chevelu, de l'arthralgie et de la myalgie, effets fréquemment rapportés avec les agents de liaison récepteurs de l'acide rétinoïque (RAR).

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via [le système national de déclaration – voir Annexe V](#).

## **4.9 Surdosage**

Aucun surdosage avec Targretin n'a été rapporté. Tout surdosage sera traité avec les soins appropriés correspondant aux signes et symptômes présents chez le patient.

Des doses allant jusqu'à 1000 mg/m<sup>2</sup>/jour de bexarotène ont été administrées dans des études cliniques sans effets toxiques aigus. Des doses uniques de 1500 mg/kg (9000 mg/m<sup>2</sup>) et de 720 mg/kg (14 400 mg/m<sup>2</sup>) ont été tolérées sans toxicité significative chez le rat et le chien.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : autres agents antinéoplasiques - code ATC : L01XX25

#### Mécanisme d'action

Le bexarotène est un composé synthétique qui exerce son action biologique par une liaison sélective et une activation de trois RXR :  $\alpha$ ,  $\beta$ , et  $\gamma$ . Une fois activés, ces récepteurs fonctionnent comme facteurs de transcription qui régulent les processus tels que la différenciation et la prolifération cellulaires, l'apoptose et la sensibilisation à l'insuline. La capacité des RXR à former des hétérodimères avec divers récepteurs, qui sont importants pour la fonction cellulaire et en physiologie, indique que les activités biologiques du bexarotène sont plus variées que celles des composés qui activent les récepteurs de l'acide rétinoïque (RAR).

*In vitro*, le bexarotène inhibe la croissance des lignées de cellules tumorales d'origine hématopoïétique et épithéliale. *In vivo*, le bexarotène cause une régression tumorale dans certains modèles animaux et empêche l'induction tumorale dans d'autres. Cependant, le mécanisme exact de l'action du bexarotène dans le traitement des lymphomes cutanés T (LCT) n'est pas connu.

#### Résultats cliniques

Le bexarotène a été évalué dans des essais cliniques chez 193 patients atteints de LCT : 93 d'entre eux étaient au stade avancé réfractaire à au moins une thérapie systémique antérieure. Parmi les 61 patients traités initialement par 300 mg/m<sup>2</sup>/jour, le taux général de réponse, d'après une évaluation globale du médecin, était de 51 % (31/61) avec un taux de réponse clinique complète de 3 %. Les réponses ont également été déterminées par un score composé de cinq signes cliniques (surface des lésions cibles, érythème, infiltration des plaques, desquamation, et hypo-/hyperpigmentation) ce score tenait également compte de toutes les manifestations extra-cutanées de LCT. Le taux de réponse globale, d'après cette évaluation composite, était de 31 % (19/61) avec un taux de réponse clinique complète de 7 % (4/61).

### 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

#### Absorption

*Absorption / proportionnalité de la dose* : la pharmacocinétique était linéaire jusqu'à une dose de 650 mg/m<sup>2</sup>. Les valeurs de la demi-vie d'élimination finale étaient généralement comprises entre une et trois heures. Après une administration répétée de doses de  $\geq 230$  mg/m<sup>2</sup>/jour, chez certains patients la C<sub>max</sub> et l'ASC étaient inférieures aux valeurs obtenues après administration des doses uniques. Aucune accumulation prolongée n'a été observée. Avec la dose initiale recommandée (300 mg/m<sup>2</sup>/jour), les paramètres pharmacocinétiques obtenus après administration des doses uniques et des doses répétées de bexarotène étaient similaires.

#### Distribution

*Liaison aux protéines / distribution* : le bexarotène est fortement lié (>99 %) aux protéines plasmatiques. La distribution du bexarotène dans les organes ou les tissus n'a pas été évaluée.

## Biotransformation

*Métabolisme* : parmi les métabolites plasmatiques du bexarotène, on note le 6- et 7-hydroxy-bexarotène et le 6- et 7-oxo-bexarotène. Des études *in vitro* semblent indiquer que la glucuroconjugaison est la voie métabolique principale et que le cytochrome P450 3A4 est le principal isozyme cytochrome P450 responsable de la formation des métabolites oxydatifs. La liaison *in vitro*, le profil d'activation du récepteur rétinoïde pour les métabolites et les quantités relatives de métabolites individuels dans le plasma indiquent que les métabolites ont peu d'impact sur le profil pharmacologique de l'activation du récepteur des rétinoïdes par le bexarotène.

## Élimination

*Excrétion* : le bexarotène et ses métabolites ne sont pas excrétés dans l'urine en quantités appréciables. La clairance rénale du bexarotène est inférieure à 1 ml/min. L'excrétion rénale n'est pas une voie significative d'élimination du bexarotène.

### *Pharmacocinétique dans des populations particulières*

*Age* : sur la base de l'analyse pharmacocinétique de population des données de 232 patients âgés  $\geq 65$  ans et de 343 patients âgés  $< 65$  ans, l'âge n'a pas d'effet statistiquement significatif sur la pharmacocinétique du bexarotène.

*Poids corporel et sexe* : sur la base de l'analyse pharmacocinétique de population des données de 614 patients avec un poids compris entre 26 et 145 kg, la clairance apparente du bexarotène augmente avec l'augmentation du poids corporel. Le sexe n'a pas d'effet statistiquement significatif sur la pharmacocinétique du bexarotène.

*Origine ethnique* : sur la base de l'analyse pharmacocinétique de population des données de 540 patients Caucasiens et de 44 patients Noirs, la pharmacocinétique du bexarotène est similaire chez les Noirs et chez les Caucasiens. Les données sont insuffisantes pour évaluer les différences potentielles de la pharmacocinétique du bexarotène pour d'autres origines ethniques.

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

Le bexarotène n'est pas génotoxique. Aucune étude de carcinogénicité n'a été réalisée. Les études sur la fertilité n'ont pas été conduites ; toutefois, chez les chiens mâles sexuellement immatures, l'aspermatozoogénèse réversible (étude de 28 jours) et la dégénérescence testiculaire (étude de 91 jours) ont été constatées. Lorsque le bexarotène a été administré pendant six mois à des chiens sexuellement matures, aucun effet testiculaire n'a été noté. Des effets sur la fertilité ne peuvent être exclus. Le bexarotène comme la plupart des autres rétinoïdes, a une activité tératogène et embryotoxique chez les espèces animales testées, à des expositions systémiques qui sont atteintes cliniquement chez l'homme. Des cataractes irréversibles de la partie postérieure du cristallin se sont développées chez des rats et des chiens traités avec le bexarotène, à des expositions systémiques qui sont atteintes cliniquement chez l'homme. L'étiologie de ce phénomène est inconnue. Un effet indésirable du traitement à long terme avec le bexarotène sur la formation de la cataracte chez l'homme n'a pas été exclu.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Contenu de la capsule :

macrogol  
polysorbate  
povidone  
hydroxyanisole butylé

Revêtement de la capsule :

gélatine  
mélange spécial glycérine - sorbitol (glycérine, sorbitol, anhydrides de sorbitol (1,4-sorbitan), mannitol et eau)  
dioxyde de titane (E171)  
encre d'imprimerie (alcool dénaturé à 35° (éthanol et acétate d'éthyle), propylène glycol (E1520), oxyde de fer noir (E172), acétylphtalate de polyvinyle, eau purifiée, isopropanol, macrogol 400, hydroxyde d'ammonium à 28 %)

**6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

**6.3 Durée de conservation**

3 ans.

**6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.  
Conserver le flacon soigneusement fermé.

**6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacons en polyéthylène à haute densité avec fermeture inviolable, contenant 100 capsules molles.

**6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.  
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

**7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Eisai GmbH  
Lyoner Straße 36  
60528 Frankfurt am Main  
Allemagne  
e-mail : medinfo\_de@eisai.net

**8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU//1/01/178/001

**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 29 mars 2001

Date du dernier renouvellement de l'autorisation : 24 avril 2006

#### **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Eisai Manufacturing Limited  
European Knowledge Centre  
Mosquito Way  
Hatfield  
Hertfordshire  
AL10 9SN  
Royaume-Uni

Ou

Eisai GmbH  
Lyoner Straße 36  
60528 Frankfurt am Main  
Allemagne

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence de l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Sans objet.



**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**TEXTE DEVANT FIGURER SUR LA BOÎTE EXTÉRIEURE ET SUR L'ÉTIQUETTE DU FLACON**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Capsules molles de Targretin 75 mg  
Bexarotène

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE**

Une capsule contient 75 mg de bexarotène.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du sorbitol. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

100 capsules molles

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale  
A avaler en entier  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.  
Maintenir le flacon bien fermé.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS, S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Eisai GmbH  
Lyoner Straße 36  
60528 Frankfurt am Main  
Allemagne

**12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/01/178/001

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Targretin 75 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:  
SN:  
NN:

**B. NOTICE**

## Notice : Information de l'utilisateur

### TARGRETIN 75 mg, capsules molles Bexarotène

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice ?**

1. Qu'est-ce que Targretin et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Targretin
3. Comment prendre Targretin
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver Targretin
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce que Targretin et dans quel cas est-il utilisé**

La substance active du Targretin, bexarotène, appartient au groupe de médicaments connus comme rétinoïdes qui sont apparentés à la vitamine A.

Les capsules molles de Targretin sont utilisées par des patients au stade avancé d'un lymphome cutané T qui n'a pas répondu à au moins un traitement général. Le lymphome cutané T est une situation où certains lymphocytes du système lymphatique du corps, appelés lymphocytes T, deviennent cancéreux et affectent la peau.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Targretin**

##### **Ne prenez jamais Targretin :**

- si vous êtes allergique au bexarotène ou à l'un des autres composants contenu dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.
- si vous êtes enceinte ou que vous allaitez votre enfant, si vous risquez de devenir enceinte et si vous n'utilisez pas de méthodes de contraception efficace.
- si vous avez des antécédents de pancréatite, d'augmentations incontrôlées en lipides dans le sang (cholestérol ou triglycérides élevés), d'hypervitaminose A, d'une maladie thyroïdienne incontrôlée, d'une insuffisance hépatique ou d'une infection systémique active.

##### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Targretin

- si vous êtes allergique aux rétinoïdes (semblables à la vitamine A), vous souffrez d'une maladie du foie, vous avez trop de lipides dans le sang ou vous prenez des médicaments qui peuvent augmenter le taux des lipides dans le sang, vous avez un diabète sucré

incontrôlé, une maladie de la vésicule biliaire ou des voies biliaires ou si vous consommez trop d'alcool.

- si vous avez déjà eu des problèmes psychiatriques notamment une dépression, des tendances agressives ou des changements de l'humeur. En effet, la prise de Targretin peut avoir des effets sur votre humeur.

Le cas échéant, vous devrez faire une analyse de sang à jeun pour déterminer le taux de lipides dans votre sang, avant de commencer la thérapie ; plus tard, cette analyse se fera à intervalles hebdomadaires et ensuite mensuellement pendant que vous prenez ce médicament.

D'autres analyses de sang visant à évaluer vos fonctions hépatiques et thyroïdiennes et à connaître vos numérations érythrocytaires et leucocytaires devront être réalisées avant de commencer la thérapie et tout au long de la thérapie.

Des examens périodiques des yeux peuvent être nécessaires si vous avez des problèmes oculaires pendant que vous prenez ce médicament.

Minimisez l'exposition à la lumière solaire dans la mesure du possible et n'utilisez pas des lampes à bronzer.

Ne prenez pas plus de 15.000 unités internationales de suppléments en vitamine A par jour pendant le traitement.

**Troubles psychiatriques** Vous pourriez ne pas remarquer certains changements de votre humeur et de votre comportement. Il est donc très important que vous préveniez vos amis et votre famille que ce médicament pourrait avoir des effets sur votre humeur et votre comportement. Ils pourraient remarquer ces changements et vous aider à identifier des éventuels problèmes, dont vous devrez parler à votre médecin.

### **Enfants et adolescents**

Les capsules molles de Targretin ne doivent pas être utilisées chez les enfants ou les adolescents.

### **Autres médicaments et Targretin**

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, tel que

- le kétoconazole et l'itraconazole (utilisés contre les infections fongiques),
- l'érythromycine, la clarithromycine et la rifampicine (utilisées contre les infections bactériennes),
- la phénytoïne et le phénobarbital (utilisés contre les crises d'épilepsie),
- le gemfibrozil (utilisé pour réduire les taux élevés des triglycérides et du cholestérol dans le sang),
- des suppléments de vitamine A, des inhibiteurs de protéase (utilisés contre les infections virales),
- tamoxifène (utilisé dans le traitement de certaines formes de cancer),
- le dexaméthasone (utilisé dans des conditions inflammatoires),
- l'insuline, des agents stimulant la sécrétion d'insuline ou améliorant la sensibilité à l'insuline (utilisés dans le traitement du diabète sucré).

Ce fait est important car l'utilisation de plus d'un médicament simultanément peut renforcer ou atténuer l'effet des médicaments.

### **Targretin avec des aliments et boissons**

Targretin doit être pris avec la nourriture (voir rubrique 3). Si vous prenez des pamplemousses ou du jus de pamplemousse, veuillez consulter votre médecin car ceux-ci peuvent modifier la réponse à la thérapie par Targretin.



### **Grossesse et allaitement**

Targretin peut être nocif pour un fœtus en développement. N'UTILISEZ PAS Targretin si vous êtes enceinte ou si vous allaitez votre bébé. Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Si vous êtes en période d'activité génitale, vous devez faire un test de grossesse une semaine avant de commencer la thérapie, pour confirmer que vous n'êtes pas enceinte. Vous devez utiliser des méthodes de contraception efficace en permanence, à partir du mois qui précède le début de la thérapie, tout au long de celle-ci et encore pendant un mois après avoir arrêté Targretin. Il est recommandé d'utiliser en même temps deux méthodes fiables de contraception. Si vous prenez des contraceptifs hormonaux (par exemple, des pilules contraceptives), vous devez en parler à votre médecin.

Si vous êtes de sexe masculin et que votre partenaire est enceinte ou peut le devenir, vous devez utiliser des préservatifs lors de vos rapports sexuels pendant la durée du traitement avec le bexarotène et au moins pendant un mois après la dernière dose.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Les effets de Targretin sur l'aptitude à conduire une voiture ou à utiliser une machine ne sont pas connus. Si vous avez des étourdissements ou des problèmes de vision pendant la thérapie, ne conduisez pas de véhicule et n'utilisez pas de machine.

### **Targretin contient du sorbitol et de l'hydroxyanisole butylé**

Targretin contient une petite quantité de sorbitol (un type de sucre). Si vous avez une intolérance à certains sucres, parlez-en à votre médecin avant de prendre ce médicament.

L'hydroxyanisole butylé, peut causer une irritation des muqueuses. Les capsules molles doivent être avalées et non croquées.

## **3. Comment prendre Targretin**

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les instructions de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Votre médecin vous prescrira la dose appropriée à votre cas.

La dose recommandée est généralement de 4 à 10 capsules molles à prendre une fois par jour. Prenez le nombre prescrit de capsules molles chaque jour à la même heure, avec un repas. Les capsules molles peuvent être prises immédiatement avant, pendant ou immédiatement après un repas, selon la préférence. Elles seront avalées entières et ne seront pas croquées.

### **Durée du traitement**

Bien que certains patients éprouvent une amélioration au cours des premières semaines du traitement, la plupart des patients ont besoin de plusieurs mois de traitement voire davantage, avant d'en bénéficier.

### **Si vous avez pris plus de Targretin que vous n'auriez dû**

Si vous avez pris plus que la dose prescrite de Targretin, contactez votre médecin.

### **Si vous oubliez de prendre votre Targretin**

Si vous oubliez de prendre une dose, prenez votre dose quotidienne avec votre repas suivant, le même jour, prenez ensuite votre dose normale, comme d'habitude, le jour suivant. Ne prenez pas de dose double en un jour pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre le jour avant.

### **Si vous arrêtez de prendre Targretin**

Votre médecin déterminera pendant combien de temps vous devez prendre Targretin et à quel moment vous pouvez arrêter de le prendre. N'arrêtez pas votre traitement jusqu'à ce que votre médecin vous le dise.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Informez votre médecin le plus rapidement possible si vous ressentez une aggravation de votre état pendant que vous êtes sous Targretin. Il est parfois nécessaire d'adapter la dose ou d'interrompre le traitement. Votre médecin vous informera de la démarche à suivre.

Les effets secondaires suivants ont été rapportés chez des patients avec un lymphome cutané T qui ont été traités avec la dose initiale recommandée de Targretin.

#### Très fréquents (pouvant survenir chez plus d'un patient sur 10 traités) :

Taux bas de globules blancs.

Baisse du taux en hormones thyroïdes.

Augmentation des graisses dans le sang (triglycérides et cholestérol).

Réactions cutanées (démangeaisons, rougeur, irritation, desquamation de la peau).

Maux de tête, fatigue, douleurs.

#### Fréquents (pouvant survenir chez jusqu'à un patient sur 10 traités) :

Taux bas des globules rouges, augmentation de taille des ganglions lymphatiques, aggravation du lymphome.

Troubles thyroïdiens.

Augmentation des enzymes hépatiques, troubles des fonctions rénales, faible taux de protéines sanguines, perte de poids.

Insomnie, étourdissements, diminution des sensations cutanées.

Sécheresse des yeux, surdité, sensations anormales dans les yeux, y compris irritation et lourdeur.

Gonflements des jambes et des bras.

Nausées, diarrhée, sécheresse de la bouche et des lèvres, perte d'appétit, constipation, excès de gaz, tests anormaux de la fonction hépatique, vomissements.

Peau sèche, chute de cheveux, plaies de la peau, acné, épaissement de la peau, nodules cutanés, augmentation de la transpiration.

Douleurs articulaires, douleurs osseuses, douleurs musculaires.

Frissons, douleurs abdominales, réaction allergique, infection.

#### Peu fréquents (pouvant survenir chez jusqu'à un patient sur 100 traités) :

Désordres sanguins, nombre augmenté des cellules sanguines (éosinophilie, leucocytose, lymphocytose), purpura, augmentation et diminution du nombre des plaquettes du sang.

Thyroïde hyper-active.

Augmentation de la bilirubine dans le sang, perturbation des fonctions rénales, goutte, diminution du cholestérol HDL dans le sang.  
Agitation, manque d'équilibre, dépression, augmentation des sensations cutanées au toucher, sensations anormales des nerfs, étourdissements.  
Vision anormale, vision trouble, inflammation des paupières, cataracte, maladies de l'œil, troubles de l'oreille, perturbation de vision.  
Gonflement des jambes, saignements, hypertension, battements cardiaques rapides, problèmes de la circulation veineuse, dilatation des vaisseaux sanguins.  
Troubles gastro-intestinaux, insuffisance hépatique, inflammation du pancréas.  
Modifications capillaires et des ongles, herpès, éruption pustuleuse, écoulement, décoloration de la peau.  
Faiblesse musculaire.  
Protéines dans les urines, anomalie des fonctions rénales.  
Douleurs du dos, infection de la peau, fièvre, infection parasitaire, anomalie des tests de laboratoire, trouble des muqueuses, tumeur.

Quelques effets secondaires rares et mortels comprennent l'inflammation aiguë du pancréas, les saignements dans la tête et l'insuffisance hépatique.

#### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

### **5. Comment conserver Targretin**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. Maintenez le flacon bien fermé.

Ne jetez aucun médicament au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

### **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

#### **Ce que contient Targretin**

Chaque capsule de Targretin contient 75 mg de la substance active bexarotène.

Les capsules contiennent aussi les autres constituants macrogol, polysorbate, povidone et hydroxyanisole butylé.

Le revêtement de la capsule se compose de gélatine, d'un mélange spécial de glycérine et de sorbitol (glycérine, sorbitol, anhydrides de sorbitol (1,4-sorbitan) mannitol et eau), de dioxyde de titane (E171) et d'une encre d'imprimerie (alcool dénaturé à 35° (éthanol et acétate d'éthyle), propylène glycol (E1520), oxyde de fer noir (E172), acétylphtalate de polyvinyle, eau purifiée, isopropanol, macrogol 400, hydroxyde d'ammonium à 28 %).

## **Qu'est ce que Targretin et contenu de l'emballage extérieur**

Targretin est disponible sous forme de capsules molles à prendre par voie orale présentées dans un flacon en plastique blanc contenant 100 capsules molles.

### **Titulaire de L'Autorisation de mise sur le marché**

Eisai GmbH  
Lyoner Straße 36  
60528 Frankfurt am Main  
Allemagne  
e-mail : medinfo\_de@eisai.net

### **Fabricant**

Eisai Manufacturing Limited  
Mosquito Way  
Hatfield  
Hertfordshire  
AL10 9SN  
Royaume-Uni

Ou

Eisai GmbH  
Lyoner Straße 36  
60528 Frankfurt am Main  
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **Lietuva**

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

### **България**

Eisai GmbH  
Тел.: + 49 (0) 69 66 58 50  
(Германия)

### **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)

### **Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: + 356 2277 8000

### **Deutschland**

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

### **Nederland**

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

**Eesti**

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

**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**

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

**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**

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

**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**

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

**Slovenija**

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

**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**

Eisai Europe Ltd.  
Tel: +44 (0)208 600 1400

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

**Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.