

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Targretin, 75 mg, cápsulas moles

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém 75 mg de bexaroteno.

Excipientes com efeito conhecido: sorbitol

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula mole

Cápsula esbranquiçada, contendo uma suspensão líquida e com "Targretin" imprimido.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Targretin é indicado em adultos para o tratamento de manifestações cutâneas de doentes com linfoma cutâneo das células T (CTCL) em estado avançado, refractários a pelo menos um tratamento sistémico.

4.2 Posologia e modo de administração

A terapêutica com bexaroteno só deve ser iniciada e mantida por médicos experientes no tratamento de doentes com CTCL.

Posologia

A dose inicial recomendada é de 300 mg/m²/dia. De acordo com a área corporal, os cálculos da dose inicial são os seguintes:

Dosagem inicial (300 mg/m ² /dia)		Nº de cápsulas Targretin de 75 mg
Área corporal (m ²)	Dose diária total (mg/dia)	
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

Linhas de orientação para modificação da dosagem: a dosagem de 300 mg/m²/dia pode ser ajustada para 200 mg/m²/dia e, posteriormente, para 100 mg/m²/dia ou, então, ser temporariamente suspensa, se necessário, devido à toxicidade observada. Controlada a toxicidade, as doses poder-se-ão reajustar cautelosamente, através dum aumento. Com uma supervisão clínica apropriada, determinados doentes

podem beneficiar de doses superiores a 300 mg/m²/dia. Doses superiores a 650 mg/m²/dia não foram avaliadas em doentes com CTCL. Em ensaios clínicos, procedeu-se à administração de bexaroteno, por períodos até 118 semanas, a doentes com CTCL. O tratamento deve ser mantido enquanto o doente continuar a beneficiar deste último.

População pediátrica:

A segurança e eficácia de bexaroteno em crianças (com idade inferior a 18 anos) não foi ainda estabelecida. Não existem dados disponíveis.

População idosa:

em estudos clínicos, 61% do número total de doentes com CTCL tinham 60 anos ou mais de idade, ao passo que 30% tinham 70 anos ou mais. Não se observaram diferenças gerais em termos de segurança entre doentes com 70 ou mais anos de idade e doentes mais jovens, mas não pode excluir-se uma maior sensibilidade de alguns doentes mais idosos a bexaroteno. Nas pessoas idosas, dever-se-á utilizar a dose padrão.

Compromisso renal:

Não foram realizados quaisquer estudos formais em doentes com insuficiência renal. Dados clínicos farmacocinéticos indicam que a eliminação urinária de bexaroteno e seus metabolitos é uma via menor da excreção de bexaroteno. Em todos os doentes avaliados, a estimativa de depuração renal do bexaroteno foi inferior a 1 ml/minuto. Tendo em conta os dados limitados, os doentes com insuficiência renal devem ser cautelosamente vigiados enquanto estiverem sujeitos à terapêutica com bexaroteno.

Modo de administração

Via oral.

As cápsulas Targretin devem ser tomadas numa única dose oral diária, a uma refeição.

As cápsulas não devem ser mastigadas.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Gravidez e aleitamento

As mulheres em idade fértil e que não utilizem medidas anticoncepcionais eficazes

Antecedentes de pancreatite

Hipercolesterolemia não-controlada

Hipertrigliceridemia não-controlada

Hipervitaminose A

Doença da tiróide não-controlada

Insuficiência hepática

Infecção sistémica permanente

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Gerais: Em doentes com hipersensibilidade conhecida a retinóides, as cápsulas Targretin devem ser utilizadas com cuidado. Não se observaram indícios clínicos de reactividade cruzada. Os doentes a receber bexaroteno não devem doar sangue para transfusões. O hidroxianisol butilato, um ingrediente de Targretin, pode causar irritação das mucosas; por conseguinte, as cápsulas têm de ser engolidas inteiras e não mastigadas.

Lípidos: a hiperlipidemia tem sido identificada como um efeito associado à utilização de bexaroteno em estudos clínicos. As determinações em jejum de lípidos plasmáticos (triglicéridos e colesterol) devem ser realizadas antes de se iniciar a terapêutica com bexaroteno e a intervalos semanais, até se ter determinado o teor da resposta lipídica a bexaroteno, o que ocorre, habitualmente, num período entre duas e quatro semanas; e subsequentemente, devem realizar-se a intervalos de um mês no

máximo. Antes de se iniciar a terapêutica com bexaroteno, os triglicéridos em jejum devem ser normais ou normalizados mediante uma intervenção adequada. Dever-se-ão evitar todos os esforços de forma a manter os respectivos níveis abaixo de 4,52 mmol/l, a fim de reduzir o risco de sequelas clínicas. Se os níveis de triglicéridos em jejum estiverem elevados ou aumentarem durante a terapêutica, recomenda-se a implementação duma terapêutica antilipémica e, se necessário, reduções da dose (de 300 mg/m²/dia de bexaroteno para 200 mg/m²/dia e, se necessário, para 100 mg/m²/dia) ou mesmo a interrupção do tratamento. Dados retirados de estudos clínicos indicam que as concentrações de bexaroteno não foram afectadas pela administração concomitante de atorvastatina. Porém, a administração concomitante de gemfibrozil resultou em incrementos substanciais das concentrações plasmáticas de bexaroteno e, portanto, não é recomendável a administração concomitante de gemfibrozil com bexaroteno (ver secção 4.5). Os aumentos do colesterol sérico devem ser tratados de acordo com a prática médica corrente.

Pancreatite: foi observada em estudos clínicos a ocorrência de pancreatite aguda associada a aumentos dos triglicéridos séricos em jejum. Os doentes com CTCL que evidenciem factores de risco de pancreatite (ex: episódios anteriores de pancreatite, hiperlipidemia não-controlada, consumo excessivo de álcool, *diabetes mellitus* não-controlada, doença do tracto biliar e terapêuticas conhecidas por aumentarem os níveis de triglicéridos ou por estarem associadas ao aumento da toxicidade pancreática) não devem ser tratados com bexaroteno, a menos que o benefício potencial compense o risco.

Anomalias do Teste da Função Hepática (TFH): Foram registados aumentos do TFH associados à utilização de bexaroteno. Segundo os dados de estudos clínicos a decorrer, o aumento dos TFHs resolveu-se dentro de um mês, em 80% dos doentes, na sequência dum decréscimo da dosagem ou da interrupção da terapêutica. Dever-se-ão obter os TFHs de base, devendo os testes subsequentes ser cuidadosamente monitorizados semanalmente, durante o primeiro mês e, posteriormente, mensalmente. Se os respectivos resultados atingirem valores superiores ao triplo dos valores máximos normais de SGOT/AST, SGPT/ALT, ou bilirrubina, dever-se-á considerar a suspensão ou interrupção de bexaroteno.

Alterações do teste da função da tiróide: em testes da função da tiróide, observaram-se mudanças em doentes tratados com bexaroteno, tendo-se notado tratar-se, frequentemente, duma redução reversível dos níveis da hormona da tiróide (tiroxina total [T₄ total]) e dos níveis da hormona estimuladora da tiróide (TSH). Dever-se-ão obter valores de base dos testes da função da tiróide, os quais devem ser monitorizados durante o tratamento, pelo menos uma vez por mês, e consoante for indicado pela emergência de sintomas denunciadores de hipertiroidismo. Os doentes com hipertiroidismo sintomático sujeitos a uma terapêutica com bexaroteno foram tratados com suplementos hormonais, tendo-se constatado a resolução desses sintomas.

Leucopenia: relatou-se em estudos clínicos a ocorrência de leucopenia associada à terapêutica com bexaroteno. A maioria dos casos resolveu-se após a redução da dose ou a interrupção do tratamento. No nível inicial, dever-se-á proceder à determinação do número de glóbulos brancos, com uma contagem diferencial, uma vez por semana no decorrer do primeiro mês e, posteriormente, mensalmente.

Anemia: relatou-se em estudos clínicos a ocorrência de anemia associada à terapêutica com bexaroteno. A determinação da hemoglobina de base dever-se-á realizar semanalmente, durante o primeiro mês do tratamento, e posteriormente, uma vez por mês. Os decréscimos da hemoglobina dever-se-ão tratar de acordo com a prática médica corrente.

Opacidades das lentes oculares: observou-se que, em sequência do tratamento com bexaroteno, alguns doentes evidenciaram opacidades da lente ocular não detectadas anteriormente, ou uma alteração das opacidades da lente preexistentes, sem qualquer relação com a duração do tratamento ou com o nível de exposição à dose. Tendo em conta a elevada prevalência e o teor natural da formação de cataratas na população de doentes mais idosos representada nos estudos clínicos, não se constatou qualquer relação aparente entre a incidência da formação de opacidade de lentes oculares e a administração de bexaroteno. Não se excluiu, contudo, a possibilidade dum efeito adverso na formação de opacidade de

lentes oculares em seres humanos, consequente do tratamento a longo prazo com bexaroteno. Qualquer doente que tratado com bexaroteno venha a ter dificuldades visuais, dever-se-á submeter a um exame oftalmológico adequado.

Suplemento de vitamina A: dado o relacionamento de bexaroteno com a vitamina A, dever-se-ão aconselhar os doentes a limitar a ingestão de suplementos dessa vitamina a $\leq 15\ 000$ UI/dia, para evitar efeitos tóxicos aditivos potenciais.

Doentes com diabetes “mellitus”: a administração de bexaroteno a doentes que utilizam insulina, fármacos intensificadores da secreção desta (p. ex., sulfonilureias) ou fármacos insulino-sensibilizadores (ex: tiazolidinedionas) dever-se-á realizar com um cuidado especial. Dado o seu conhecido mecanismo de acção, bexaroteno tem o potencial de intensificar a acção destes fármacos, ocasionando hipoglicemia. Não foram relatados quaisquer casos de hipoglicemia associada à utilização de bexaroteno como monoterapia.

Fotosensibilidade: tem-se relacionado o uso de determinados retinóides à fotosensibilidade. Dever-se-á recomendar que, durante o tratamento com bexaroteno, os doentes minimizem a sua exposição à luz solar e evitem o recurso a lâmpadas de solarização, uma vez que os dados de experiências *in vitro* indicam que bexaroteno pode ter, potencialmente, um ligeiro efeito fotosensibilizante.

Anticoncepcionais orais: bexaroteno pode potencialmente induzir enzimas metabólicas e, consequentemente, pelo menos em termos teóricos, diminuir a eficácia dos anticoncepcionais estroprogestativos. Assim, se o tratamento com bexaroteno for receitado a uma mulher em idade fértil, é igualmente necessário implementar uma forma fiável e não-hormonal de contracepção porque bexaroteno pertence a uma classe terapêutica na qual o risco de malformações humanas é elevado.

População pediátrica

Targretin não é recomendado em crianças com idade inferior a 18 anos).

Targretin contém uma pequena quantidade de sorbitol, doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeitos de outras substâncias no bexaroteno: não se efectuaram quaisquer estudos formais para avaliar as interações medicamentosas com bexaroteno. Tendo em conta o metabolismo oxidativo de bexaroteno por via do citocromo P450 3A4 (CYP3A4), a co-administração com outros substratos de CYP3A4, como cetoconazol, itraconazol, inibidores da protease, claritromicina e eritromicina, pode, teoricamente, conduzir a um aumento das concentrações plasmáticas de bexaroteno. Além disso, a co-administração com indutores de CYP3A4, como rifampicina, fenitoína, dexametasona ou fenobarbital, pode, teoricamente, causar uma redução das concentrações plasmáticas de bexaroteno.

Aconselha-se cuidado em caso de conjugação com substratos do CYP3A4 com intervalo terapêutico estreito, tais como, agentes imunossupressores (ciclosporina, tacrolimus, sirolimus) bem como agentes citotóxicos metabolizados pelo CYP3A4, tais como, ciclofosfamida, etoposido, finasterida, ifosfamida, tamoxifeno e alcalóides da vinca.

Uma análise populacional das concentrações plasmáticas de bexaroteno nos doentes com CTCL indicou que a administração concomitante de gemfibrozil resultou em aumentos substanciais das concentrações plasmáticas de bexaroteno. Desconhece-se o mecanismo desta interação. Em condições semelhantes, as concentrações de bexaroteno não foram afectadas pela administração concomitante de atorvastatina ou levotiroxina. Não se recomenda a administração concomitante de gemfibrozil com bexaroteno.

Efeitos de bexaroteno noutras substâncias: existem indicações de que bexaroteno pode induzir CYP3A4. Por conseguinte, a administração repetida de bexaroteno pode resultar numa indução automática do próprio metabolismo e, mais especificamente, em níveis posológicos superiores a 300

mg/m²/dia, pode aumentar a taxa de metabolismo e diminuir as concentrações plasmáticas de outras substâncias metabolizadas pelo citocromo P450 3A4, tal como o tamoxifeno. Por exemplo, bexaroteno pode reduzir a eficácia dos anticoncepcionais orais (ver secção 4.4 e 4.6).

Bexaroteno pode potencialmente aumentar a ação da insulina, de agentes que promovam a secreção de insulina (por exemplo, sulfonilureias), ou insulino-sensibilizadores (por exemplo, tiazolidinedionas), resultando em hipoglicemia (ver secção 4.4).

Interações com análises laboratoriais: os valores do doseamento de CA125 em doentes com cancro dos ovários podem sofrer um acentuamento com o tratamento com bexaroteno.

Interações com alimentos: em todos os ensaios clínicos, os doentes foram instruídos no sentido de tomarem as cápsulas Targretin com, ou imediatamente após, uma refeição. Num estudo clínico, os valores da AUC [área abaixo da curva de concentração-tempo] e C_{max} (concentração máxima) de bexaroteno plasmático foram substancialmente mais elevados a seguir à administração dum refeição contendo gordura, em oposição aos valores observados a seguir à administração dum solução de glucose. Visto que os dados de segurança e eficácia provenientes de ensaios clínicos se baseiam na administração com alimentos, recomenda-se que as cápsulas Targretin sejam administradas às refeições.

Tendo em conta o metabolismo oxidativo de bexaroteno pelo citocromo P450 3A4, o sumo de toranja pode, teoricamente, levar a um aumento das concentrações plasmáticas de bexaroteno.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez: não existem dados suficientes sobre a utilização de bexaroteno em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva. Tendo em conta a comparação entre as exposições de animais e seres humanos a bexaroteno, não foi demonstrada a margem de segurança respeitante à teratogenicidade em seres humanos (ver secção 5.3). Bexaroteno é contra-indicado durante a gravidez (ver secção 4.3).

Se este medicamento for usado inadvertidamente durante a gravidez, ou se a doente engravidar enquanto estiver a tomar a referida especialidade farmacêutica, essa doente deve ser informada quanto ao risco potencial para o feto.

Contraceção em homens e mulheres: mulheres em idade fértil têm de utilizar medidas anticoncepcionais adequadas durante a administração de bexaroteno. No prazo de uma semana antes de se iniciar a terapêutica com bexaroteno, dever-se-á efectuar um teste de gravidez (p. ex., beta-HCGt, ou seja, teste do nível sérico de gonadotropina coriónica humana beta), que apresente resultados negativos. Dever-se-á usar, ininterruptamente, um meio anti contraceptivo eficaz, desde a data do teste de gravidez negativo até ao início da terapêutica, durante esta e pelo prazo de um mês, pelo menos, a seguir à respectiva interrupção. Recomenda-se que, sempre que for necessária uma terapêutica anticoncepcional, se utilizem simultaneamente dois tipos diferentes de métodos anticoncepcionais. Bexaroteno pode induzir, potencialmente, enzimas metabólicos e, consequentemente, pelo menos em termos teóricos, diminuir a eficácia dos anticoncepcionais estroprogestativos (ver secção 4.5). Desta forma, caso o tratamento com bexaroteno se destine a uma mulher em idade fértil, recomenda-se também o emprego dum método anticoncepcional não-hormonal fiável. Os doentes masculinos com companheiras sexuais que estejam grávidas, possivelmente grávidas ou que possam vir a engravidar, têm de utilizar preservativos sempre que com elas tiverem relações sexuais durante o tratamento com bexaroteno e durante, pelo menos, um mês, após a toma da última dose.

Amamentação: desconhece-se se o bexaroteno é excretado no leite humano. Bexaroteno não deve ser utilizado em mães a amamentar.

Fertilidade: não existem dados em humanos sobre o efeito do bexaroteno na fertilidade. Em cães machos, forma documentados alguns feitos (ver secção 5.3). Não podem ser excluídos os efeitos na fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. No entanto, foi detectada a ocorrência de tonturas e dificuldades visuais nos doentes a tomar Targretin. Os doentes com tonturas ou dificuldades visuais durante o tratamento não podem conduzir nem utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

a) Resumo do perfil de segurança:

A segurança de bexaroteno foi analisada em estudos clínicos de 193 doentes com CTCL, que receberam bexaroteno por períodos até 118 semanas, bem como noutros estudos efectuados a 420 doentes com cancro não CTCL.

Em 109 doentes com CTCL tratados com uma dose inicial recomendada de 300 mg/m²/dia, as reacções farmacológicas adversas ao Targretin mais frequentemente relatadas foram hiperlipemia ((essencialmente triglicéridos elevados) 74%), hipotiroidismo (29%), hipercolesterolemia (28%), cefaleias (27%), leucopenia (20%), prurido (20%), astenia (19%), exantema (16%), dermatite exfoliativa (15%) e dores (12%).

b) Tabela com lista de reacções adversas:

As seguintes reacções adversas relacionadas com Targretin foram relatadas no decurso de estudos clínicos em doentes com CTCL (N=109) tratados com uma dose inicial recomendada de 300 mg/m²/dia. Em termos de frequência, as reacções adversas classificam-se como muito frequentes (>1/10), frequentes (>1/100, <1/10), pouco frequentes (>1/1 000, <1/100), raras (>1/10 000, <1/1 000) e muito raras (<1/10 000).

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Doenças do sangue e do sistema linfático

Muito frequentes: leucopenia
Frequentes: reacção tipo linfoma, linfadenopatia, anemia hipocrómica^{1,2,3}
Pouco frequentes: discrasia sanguínea, púrpura, coagulopatia, aumento do tempo de coagulação^{1,2,3}, anemia¹, trombocitopenia³, trombocitemia, eosinofilia¹, leucocitose², linfocitose

Doenças endócrinas

Muito frequentes: hipotiroidismo
Frequentes: distúrbios da tiróide
Pouco frequentes: hipertiroidismo

Doenças do metabolismo e da nutrição

Muito frequentes: hiperlipemia, hipercolesterolemia
Frequentes: aumento ponderal, aumento de SGOT, aumento de SGPT, aumento da desidrogenase láctica, aumento da creatinina, hipoproteinemia
Pouco frequentes: gota, bilirrubinemia^{1,3}, aumento do azoto ureico do sangue¹, diminuição das lipoproteínas de alta densidade

Doenças do sistema nervoso

Frequentes: tonturas, hiperestesia, insónias
Pouco frequentes: ataxia, neuropatia, vertigens, hiperestesia, depressão^{1,2,3}, agitação

Afecções oculares

Frequentes: secura de olhos, perturbações oculares
Pouco frequentes: catarata especificada^{1,2,3}, ambliopia³, defeito do campo visual, lesão da córnea, visão anómala^{1,2,3}, blefarite, conjuntivite³

Afecções do ouvido e do labirinto

Frequentes: surdez
Pouco frequentes: perturbação auditiva

Cardiopatias

Pouco frequentes: taquicardia

Vasculopatias

Frequentes: edema periférico
Pouco frequentes: hemorragias, hipertensão, edema³, vasodilatação^{1,2,3}, varizes

Doenças gastrointestinais

Frequentes: vômitos, diarreia^{1,3}, náuseas³, anorexia¹, testes anómalos da função hepática, queilite², secura de boca^{2,3}, obstipação, flatulência
Pouco frequentes: pancreatite^{1,3}, insuficiência hepática, doença gastrointestinal¹

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas

Muito frequentes: dermatite exfoliativa, prurido, exantema
Frequentes: úlcera dérmica, alopecia¹, hipertrofia dérmica, nódulo dérmico, acne, sudação, pele seca^{2,3}, doença dérmica
Pouco frequentes: drenagem serosa¹, herpes simplex, exantema pustular, despigmentação dérmica³, perturbações capilares¹, perturbações ungueais^{1,3}

Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Frequentes: dor nos ossos, artralgia, mialgia
Pouco frequentes: miastenia¹

Doenças renais e urinárias

Pouco frequentes: albuminúria^{1,3}, função renal anómala

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Muito frequentes: dor, cefaleias, astenia
Frequentes: reacção alérgica, infecção, calafrios¹, dor abdominal, nível hormonal alterado¹
Pouco frequentes: neoplasma, febre^{1,2,3}, celulite, febre, infecção parasitária, doença das mucosas³, dor de costas^{1,2,3}, análise laboratorial anómala

1: efeitos indesejáveis observados com maior frequência na administração de bexaroteno a uma dose de >300 mg/m²/dia

2: efeitos indesejáveis observados com maior frequência na administração de bexaroteno a uma dose de 300 mg/m²/dia em doentes com cancro não-CTCL

3: efeitos indesejáveis observados com maior frequência na administração de bexaroteno a uma dose de >300 mg/m²/dia (em comparação com a administração a doentes com CTCL, à dose de 300 mg/m²/dia) em doentes com cancro não-CTCL

Outros efeitos indesejáveis observados quando o medicamento for utilizado a uma dose e uma indicação diferentes da recomendada (isto é, usado em CTCL a uma dose inicial >300mg/m²/dia ou em indicações de cancro não-CTCL):

Reacções adversas de observação recente: equimoses, petéquias, leucócitos anormais, redução da tromboplastina, eritrocitos anormais, desidratação, aumento da hormona luteinizante gonadotrófica, perda ponderal, aumento da fosfatase alcalina, aumento da fosfoquinase creatinina, aumento da lipase, hipercalcemia, enxaqueca, neurite periférica, parestesia, hipertonia, confusão, ansiedade, instabilidade

emocional, sonolência, diminuição da libido, nervosismo, cegueira noturna, nistagmo, perturbação lacrimal, zumbido, alteração do gosto, dor torácica, arritmia, perturbação vascular periférica, edema generalizado, hemoptise, dispneia, aumento da tosse, sinusite, faringite, disfagia, ulceração da boca, monilíase oral, estomatite, dispepsia, sede, fezes anormais, eructação, eritema vesicoboloso, eritema maculopapular, câibras nas pernas, hematúria, síndrome gripal, dor pélvica e odor corporal.

As seguintes observações isoladas foram igualmente descritas: depressão da medula óssea, redução da protrombina, redução da hormona luteinizante gonadotrófica, aumento da amilase, hiponatremia, hipocalcemia, hiperuricemia, hipocolesterolemia, hipolipemia, hipomagneseemia, marcha anómala, letargia, parestesia circumoral, comportamento intelectual anómalo, dor ocular, hipovolemia, hematoma subdural, insuficiência cardíaca congestiva, palpitações, epistaxe, anomalia vascular, distúrbios vasculares, palidez, pneumonia, dificuldades respiratórias, perturbações pulmonares, perturbação pleural, colecistite, lesão hepática, icterícia, icterícia colestática, melena, vômitos, laringismo, tenesmo, rinite, aumento do apetite, gengivite, *herpes zoster*, psoríase, furunculose, dermatite de contacto, seborreia, dermatite liquenóide, artrite, afecção articular, retenção urinária, dificuldade em urinar, poliúria, notúria, impotência, anomalia urinária, aumento do peito, carcinoma, reacção de fotosensibilidade, edema facial, mal-estar, infecção viral, abdómen dilatado.

A maioria das reacções adversas foram observadas com uma maior incidência em doses superiores a 300 mg/m²/dia. Em geral, resolveram-se sem sequelas, na sequência duma redução da dose ou de interrupção de fármaco. Contudo, entre um total de 810 doentes tratados com bexaroteno, incluindo aqueles isentos de malignidade, evidenciaram-se três reacções adversas sérias, com consequências fatais (pancreatite aguda, hematoma subdural e insuficiência hepática). Destas, a insuficiência hepática, que subseqüentemente, se viria a determinar como não estando relacionada com bexaroteno, foi a única a ocorrer num doente com CTCL.

Hipotiroidismo ocorre geralmente 4-8 semanas após o início da terapêutica. Pode ser assintomático e responde ao tratamento com tiroxina, resolvendo-se quando o fármaco é abandonado.

O bexaroteno tem um perfil de reacções adversas diferente do de outros fármacos retinóides orais selectivos, não-receptores X do retinoide (RXR). Dada a sua actividade principalmente de ligação RXR, o bexaroteno é menos susceptível de causar toxicidades mucocutâneas, ungueais e capilares; artralgia; e mialgia; as quais são frequentemente descritas com os agentes de ligação ao receptor de ácido retinóico (RAR).

Notificação de suspeitas de reacções adversas

A notificação de suspeitas de reacções adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. **Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reacções adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.**

4.9 Sobredosagem

Não foram descritos casos de experiência clínica com uma sobredosagem de Targretin. Qualquer sobredosagem deve ser tratada com cuidados de apoio, consoante os sinais e sintomas manifestados pelo doente.

Doses até 1000 mg/m²/dia de bexaroteno foram administradas em estudos clínicos, sem que se tivessem registado quaisquer efeitos tóxicos agudos. Em ratos e cães, doses únicas de 1500 mg/kg (9000 mg/m²) e 720 mg/kg (14 400 mg/m²), respectivamente, foram toleradas sem qualquer toxicidade significativa.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

Bexaroteno é um composto sintético que exerce a respectiva acção biológica através duma ligação e activação selectivas dos três RXRs: α , β e γ . Uma vez activados, estes receptores funcionam como factores de transcrição, que regulam processos tais como diferenciação e proliferação celular, apoptose e aumento da sensibilidade à insulina. A aptidão dos RXRs para formarem heterodímeros com diferentes receptores parceiros vizinhos, que são importantes na função celular e na fisiologia, indica que as actividades biológicas de bexaroteno são mais diversas do que as daqueles compostos que activam os receptores do ácido retinóico (RARs).

In vitro, bexaroteno inibe o crescimento das linhas celulares tumorais de origem celular hematopoiética e escamosa. *In vivo*, bexaroteno causa a regressão de tumor em alguns modelos animais e impede a indução de tumor em outros. Contudo, desconhece-se o mecanismo de acção exacto de bexaroteno no tratamento do linfoma cutâneo das células T (CTCL - cutaneous T-cell lymphoma).

Resultados clínicos

As cápsulas de bexaroteno foram avaliadas em ensaios clínicos realizados em 193 doentes com CTCL, 93 dos quais apresentavam um estado avançado da doença refractário a um tratamento sistémico anterior. Entre os 61 doentes tratados com uma dose inicial de 300 mg/m²/dia, a taxa de resposta geral, em conformidade com a avaliação global levada a cabo pelo médico, foi de 51% (31/61), com uma taxa de resposta clínica completa de 3%. As respostas foram também determinadas por uma marcação composta de cinco sinais clínicos (área de superfície, eritema, elevação de placa, descamação, e hipo/hiperpigmentação), tendo-se também considerado todas as manifestações de CTCL extracutâneo. A taxa da resposta geral de acordo com esta classificação composta correspondeu a 31% (19/61), com uma taxa de resposta clínica completa de 7% (4/61).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Proporcionalidade absorção/dose: a farmacocinética teve um registo linear até uma dose de 650 mg/m². Os valores da semi-vida de eliminação terminal variaram, geralmente, entre uma a três horas. Na sequência duma administração repetida duma única dose diária, em níveis posológicos \geq 230 mg/m², os valores da C_{max} e da AUC em alguns doentes foram inferiores aos respectivos valores das doses únicas. Não se observou qualquer tipo de acumulação prolongada. No nível posológico inicial recomendado da dose diária (300 mg/m²), dose única e dose diária repetida, os parâmetros farmacocinéticos de bexaroteno foram semelhantes.

Distribuição

Ligação/distribuição a proteínas: bexaroteno liga-se às proteínas plasmáticas a um nível extremamente elevado (>99%). Não se procedeu à avaliação da captura de bexaroteno por órgãos ou tecidos.

Biotransformação

Metabolismo: os metabolitos de bexaroteno no plasma incluem 6- e 7-hidroxi-bexaroteno e 6- e 7-oxo-bexaroteno. Estudos *in vitro* sugerem a glucuronidação como uma via metabólica e o citocromo P450 3A4 como a principal isoenzima do citocromo P450 responsável pela formação dos metabolitos oxidativos. Tendo em conta a ligação *in vitro* e o perfil de activação dos receptores de retinóides dos metabolitos e, ainda, as quantidades relativas de metabolitos individuais no plasma, os metabolitos têm pouco impacto no perfil farmacológico da activação dos receptores de retinóides por bexaroteno.

Eliminação

Excreção: nem bexaroteno nem os respectivos metabolitos são excretados na urina, em quantidades apreciáveis. A estimativa de depuração renal de bexaroteno é inferior a 1 ml/minuto. A excreção renal não é uma via significativa de eliminação no caso de bexaroteno.

Farmacocinética em populações especiais

Idade: com base na análise dos dados de farmacocinética numa população de 232 doentes com idade igual ou superior a 65 anos, a idade não possui efeito estatisticamente significativo sobre a farmacocinética do bexaroteno.

Peso corporal e sexo: com base na análise dos dados de farmacocinética numa população de 614 doentes com um intervalo de peso de 26 a 145 kg, a clearance aparente do bexaroteno aumenta com o aumento do peso corporal. O sexo não possui um efeito estatisticamente significativo sobre a farmacocinética do bexaroteno.

Raça: com base na análise dos dados de farmacocinética numa população com 540 doentes caucasianos e 44 doentes de raça negra, a farmacocinética do bexaroteno é similar para indivíduos de raça caucasiana e negra. Não existem dados suficientes para poder avaliar potenciais diferenças na farmacocinética do bexaroteno para indivíduos de outras raças.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Bexaroteno não é genotóxico. Não se efectuaram estudos de carcinogenicidade. Não se efectuaram estudos de fertilidade. Porém, em cães machos sexualmente imaturos, foi possível observar espermatogénese reversível (estudo de 28 dias) e degeneração testicular (estudo de 91 dias). Quando se administrou bexaroteno durante seis meses a cães machos sexualmente maduros, não se observaram quaisquer efeitos testiculares. Não podem ser excluídos os efeitos na fertilidade. Tal como a maioria dos retinóides, bexaroteno foi teratogénico e embriotóxico em testes a espécies animais, em exposições sistémicas que são clinicamente viáveis em seres humanos. Verificou-se a ocorrência de cataratas irreversíveis envolvendo a área posterior da lente ocular em ratos e cães tratados com bexaroteno, em exposições sistémicas que são clinicamente viáveis em seres humanos. Desconhece-se a etiologia desta descoberta. Não foi excluído um efeito adverso do tratamento a longo prazo com bexaroteno na formação de cataratas humanas.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Conteúdo das cápsulas:

macrogol
polisorbato
povidona
hidroxianisol butilado

Invólucro das cápsulas:

gelatina
mistura especial de glicerina e sorbitol (glicerina, sorbitol, anidridos de sorbitol (1,4-sorbitan), manitol, e água)
dióxido de titânio (E171)
tinta de impressão (álcool SDA 35A (etanol e acetato de etilo), propilenoglicol (E1520), óxido de ferro negro (E172), ftalato de acetato de polivinilo, água purificada, álcool isopropílico, macrogol 400, hidróxido de amónio 28%)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30° C.
Manter o frasco bem fechado.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frascos de polietileno de alta densidade, com tampa de fecho à prova de crianças, contendo 100 cápsulas.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais para a eliminação. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Eisai Ltd.
European Knowledge Centre
Mosquito Way
Hatfield
Hertfordshire
AL10 9SN
Reino Unido
Tel.: +44 (0)208 600 1400
Fax: +44 (0)208 600 1401
e-mail: EUmedinfo@eisai.net

8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/01/178/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 29 Março 2001
Data da última renovação: 29 Março 2006

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4,2.).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios Periódicos de Segurança**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar relatórios periódicos de segurança para este medicamento de acordo com os requisitos estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83. Esta lista encontra-se publicada no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

Não aplicável.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

TEXTO DO CARTÃO EXTERIOR E RÓTULO DO FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Targretin, 75 mg, cápsulas moles
Bexaroteno

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ACTIVA

Cada cápsula contém 75 mg de bexaroteno.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém sorbitol. Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

100 cápsulas moles

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
A engolir inteiras
Consultar o folheto informativo.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30° C.
Manter o frasco bem fechado.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/01/178/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Targretin 75 mg

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

TARGRETIN, 75 mg, cápsulas moles Bexaroteno

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Targretin e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Targretin
3. Como tomar Targretin
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Targretin
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Targretin e para que é utilizado

A substância activa de Targretin, bexaroteno, pertence a um grupo de medicamentos conhecidos por retinóides, que estão relacionados com a vitamina A. As cápsulas Targretin são utilizadas pelos doentes com linfoma cutâneo das células T (CTCL) em estado avançado e cuja doença não respondeu a outros tratamentos. O CTCL é uma doença na qual determinadas células do sistema linfático do organismo, denominadas linfócitos T, se tornam cancerosas e afectam a pele.

2. O que precisa de saber antes de tomar Targretin

Não tome Targretin

- se tem alergia ao bexaroteno ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se estiver grávida ou a amamentar ou se está a pensar em engravidar e não está a tomar quaisquer medidas anticoncepcionais eficazes.
- se possui antecedentes de pancreatite, sofre de aumentos descontrolados dos lípidos (gorduras plasmáticas) (colesterol plasmático elevado ou triglicéridos plasmáticos elevados), padece duma doença conhecida por hipervitaminose A, tem uma doença da tiróide não controlada, a função hepática é insuficiente ou se sofre duma infecção sistémica instalada.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de tomar Targretin se sofre duma hipersensibilidade conhecida aos retinóides (relacionados com a vitamina A), padece duma doença hepática, apresenta os lípidos plasmáticos elevados ou se toma medicamentos que possam causar lípidos plasmáticos elevados, sofre de diabetes mellitus não controlada (diabetes açucarada), tiver padecido duma doença da vesícula biliar ou do aparelho biliar ou consome quantidades excessivas de álcool.

É possível que as determinações dos lípidos plasmáticos em jejum tenham de ser efectuadas antes do início da terapêutica e, posteriormente, a intervalos semanais, e durante a toma deste medicamento, a intervalos mensais.

Para avaliar a função do fígado e da glândula tiróide, bem como para controlar os números de glóbulos vermelhos e glóbulos brancos, proceder-se-ão a análises do sangue, mantendo-se sob vigilância durante todo o tratamento.

Se enquanto estiver a tomar este medicamento padecer de problemas oculares, poderão ser necessários exames oftalmológicos periódicos dos olhos.

Deve minimizar, tanto quanto possível, a exposição à luz solar, evitando igualmente expor-se a qualquer lâmpada de solarização.

Não tome mais do que 15 000 Unidade Internacionais de suplementos de vitamina A por dia no decorrer do tratamento.

Crianças e adolescentes

As cápsulas Targretin não devem ser tomadas por crianças ou adolescentes.

Outros medicamentos e Targretin

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, tais como

- cetozonazol e itraconazol (usados contra infeções fúngicas),
- eritromicina, claritromicina e rifampicina (usadas contra infeções bacterianas),
- fenitoína e fenobarbital (usadas contra convulsões),
- gemfibrozil (usado para reduzir níveis elevados de gorduras no sangue, tais como triglicéridos e colesterol),
- suplementos da vitamina A, inibidores da protease (usados contra infeções virais),
- tamoxifeno (utilizado no tratamento de algumas formas de cancro),
- dexametasona (usada para afecções inflamatórias),
- insulina, agentes promotores da secreção de insulina, ou insulino-sensibilizadores (utilizados no tratamento da diabetes mellitus).

Este facto é importante, dado que utilizar simultaneamente mais do que um medicamento pode reforçar ou enfraquecer os respectivos efeitos.

Targretin com alimentos e bebidas

Tome Targretin com alimentos (ver secção 3). Se consumir regularmente álcool, toranjas ou sumo de toranja, consulte o seu médico pois estas substâncias podem potencialmente alterar a resposta do seu organismo à terapêutica com Targretin.

Gravidez e amamentação

Targretin pode ser prejudicial para um feto em desenvolvimento. **NÃO USE** Targretin se estiver grávida ou a amamentar. Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Se estiver apta para engravidar, terá que fazer um teste de gravidez no espaço de uma semana antes de iniciar o tratamento, para obter a confirmação de que não está grávida. Tem de usar continuamente um método anticoncepcional eficaz (controlo de natalidade), com início um mês antes de iniciar o tratamento e até um mês depois de deixar de tomar Targretin. Recomenda-se que recorra a dois métodos anticoncepcionais fiáveis, a serem utilizados simultaneamente. No caso de estar a tomar um anticoncepcional hormonal (por exemplo, pílulas), deve discutir este facto com o seu médico.

Se for do sexo masculino e a sua companheira estiver grávida ou apta a engravidar, tem de usar preservativos nas relações sexuais enquanto estiver a tomar bexaroteno e pelo menos durante um mês depois de ter tomado a última dose do medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Desconhece-se se Targretin tem algum efeito na capacidade de conduzir veículos motorizados ou de utilizar máquinas. Caso sofra de tonturas ou de problemas com a visão no decorrer da terapêutica, não conduza nem utilize máquinas.

Targretin contém sorbitol e hidroxianisol butilatado

Targretin contém uma pequena quantidade de sorbitol (um tipo de açúcar). Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

O hidroxianisol butilatado, pode causar irritação das mucosas; por conseguinte, as cápsulas têm de ser engolidas inteiras e não mastigadas.

3. Como tomar Targretin

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas

O médico receitará uma dose adequada a cada caso específico.

A dose recomendada normalmente, será de 4 a 10 cápsulas a serem tomadas uma vez por dia. Tome o número de cápsulas receitado todos os dias à mesma hora com uma refeição. Pode tomar as cápsulas imediatamente antes, durante, ou logo após a refeição, ou seja, como preferir. As cápsulas devem ser engolidas inteiras, sem as mastigar.

Durante quanto tempo deve tomar Targretin

Ainda que alguns doentes possam melhorar no decorrer das primeiras semanas, a maior parte dos doentes necessita de vários meses de tratamento ou mais para obter melhoras.

Se tomar mais Targretin do que deveria

Se tiver tomado mais do que a dose prescrita de Targretin, deverá contactar o seu médico

Caso se tenha esquecido de tomar Targretin

Em caso de se esquecer de tomar uma dose, tome a dose diária com a refeição seguinte no mesmo dia, e tome a dose habitual no dia seguinte, como habitualmente. Não tome uma dose dupla num só dia para compensar a dose que se esqueceu de tomar no dia anterior.

Se parar de tomar Targretin

O seu médico determinará durante quanto tempo deve tomar Targretin e quando deve interromper o tratamento. Não deixe de tomar a medicação enquanto o médico não o informar nesse sentido.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode ter efeitos secundários no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

Enquanto estiver a tomar Targretin, se sentir qualquer deterioração do seu estado, informe o seu médico com a maior brevidade possível. Por vezes, talvez seja necessário ajustar a dose ou interromper o tratamento. O seu médico dir-lhe-á aquilo que deve fazer.

Os seguintes efeitos secundários foram detectados em doentes com linfoma cutâneo das células T (CTCL) e que foram tratados com a dose inicial de cápsulas recomendada.

Muito frequentes (que podem ocorrer em mais de 1 em cada 10 doentes tratados):

Número reduzido de glóbulos brancos
Diminuição do nível das hormonas tiroideias
Elevação de gorduras no sangue (triglicéridos e colesterol)
Prurido, vermelhidão, irritação, descamação da pele
Cefaleias, fadiga, dores

Frequentes (que podem ocorrer em 1 em cada 100 doentes tratados):

Número baixo de glóbulos vermelhos, dilatação dos gânglios linfáticos, agravamento do linfoma
Perturbações da tiróide
Aumento dos enzimas hepáticos, função renal deteriorada, nível baixo de proteínas no sangue, aumento de peso
Insónias, tonturas, sensibilidade cutânea diminuída
Secura ocular, surdez, sensações oculares anómalas, incluindo irritação e sensação de peso
Inchaço
Náuseas, diarreia, boca seca, lábios secos, perda de apetite, prisão de ventre, excesso de gases, testes anormais da função hepática, vômitos
Pele seca, doença da pele, queda do cabelo, úlcera da pele, acne, espessamento da pele, nódulos cutâneos, aumento da sudorese
Dores nas articulações, dores ósseas, dores musculares
Calafrios, dor abdominal, reacção alérgica, infecção

Pouco frequentes (que podem ocorrer em 1 em cada 1000 doentes tratados):

Afecções sanguíneas, doenças da coagulação do sangue, eosinofilia, leucocitose, linfocitose, púrpura, volumes aumentados e diminuídos das plaquetas sanguíneas.
Tiróide demasiado activa
Bilirrubina elevada no sangue, função renal deteriorada, gota, redução do colesterol de lípidos de alta densidade (HDL)
Agitação, dificuldades com o equilíbrio, depressão, aumento da sensibilização cutânea, sensações nervosas anómalas, vertigens
Visão anormal, visão desfocada, inflamação das pálpebras, cataratas, inflamação da zona branca do olho, lesão da córnea do olho, perturbações auditivas, defeito no campo de visão
Inchaço, hemorragias, pressão arterial alta, ritmo cardíaco acelerado, dilatação visível das veias, dilatação dos vasos sanguíneos
Perturbações gastrointestinais, insuficiência hepática, inflamação do pâncreas
Alterações capilares, *herpes simplex*, perturbações ungueais, exantema pustular, drenagem serosa, despigmentação dérmica, fraqueza muscular
Proteína na urina, função renal anómala
Dor nas costas, infecção da pele, febre, infecção parasitária, análise laboratorial anormal, doença das mucosas, tumor

Os efeitos secundários fatais de incidência rara são: inflamação aguda do pâncreas, hemorragias na cabeça e insuficiência hepática.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Targretin

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 30°C. Manter o frasco bem fechado.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Targretin

Cada cápsula de Targretin contém 75 mg da substância activa, bexaroteno. As cápsulas contêm também os outros ingredientes: macrogol, polisorbato, povidona e hidroxianisol butilado.

O invólucro da cápsula contém gelatina, uma mistura especial de glicerina de sorbitol (glicerina, sorbitol, anidridos de sorbitol (1,4-sorbitan), manitol e água), dióxido de titânio (E171) e tinta de impressão (álcool SDA 35A (etanol e acetato de etilo), propilenoglicol (E1520), óxido de ferro preto (E172), ftalato de acetato polivinílico, água purificada, álcool isopropílico, macrogol 400, hidróxido de amónio 28%).

Qual o aspecto de Targretin e conteúdo da embalagem

Targretin encontra-se disponível sob a forma de cápsulas moles para uso oral, num frasco de plástico branco com 100 cápsulas.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Eisai Ltd.
Mosquito Way
Hatfield
Hertfordshire
AL10 9SN
Reino Unido
e-mail: EUmedinfo@eisai.net

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização no Mercado:

België/Belgique/Belgien

Eisai Europe Ltd.
Tél/Tel: + 32 (0)2 502 58 04

Lietuva

Eisai Ltd.
Tel. +44 (0) 845 676 1400
(Jungtinė Karalystė)

България

Eisai Ltd.
Тел.: + 359 2 810 39 96

Luxembourg/Luxemburg

Eisai Europe Ltd.
Tél/Tel: + 32 (0)2 502 58 04
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Eisai GesmbH organizační složka
Tel.: + 420 242 485 839

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Eisai Ltd.
Tel: +44 (0) 845 676 1400
(Ühendkuningriik)

Ελλάδα

Arriani Pharmaceuticals 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 Ltd.
Tel: +44 (0) 845 676 1400
(Velika Britanija)

Ireland

Eisai Ltd.
Tel: +44 (0) 845 676 1400
(United Kingdom)

Ísland

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

Italia

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

Magyarország

Valeant Pharma Magyarország Kft.
Tel: +36-1-345-5900

Malta

Eisai Ltd.
Tel: +44 (0)845 676 1400
(Ir-Renju Unit)

Nederland

Eisai B.V.
Tél/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

Valeant Sp. z o.o. sp.j.
Tel: +48 17 865 51 00

Portugal

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

România

Eisai Ltd.
Tel: +40 21 301 7469

Slovenija

Eisai Ltd.
Tel: +44 (0) 845 676 1400
(Velika Britanija)

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)

Κύπρος

Eisai Ltd.

Τηλ: +44 (0) 845 676 1400

(Ηνωμένο Βασίλειο)

Sverige

Eisai AB

Tel: + 46 (0) 8 501 01 600

Latvija

Eisai Ltd.

Tel: +44 (0) 845 676 1400

(Anglija)

United Kingdom

Eisai Ltd.

Tel: +44 (0) 845 676 1400

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.