



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: EX-2019-05966935-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2019-05966935-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BIOPROFARMA BAGO S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada TARGRETIN / BEXAROTENE Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS BLANDAS / BEXAROTENE 75 mg; aprobada por Certificado N° 51.124.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma BIOPROFARMA BAGO S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada TARGRETIN / BEXAROTENE Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS BLANDAS /

BEXAROTENE 75 mg; el nuevo proyecto de rótulos obrante en los documentos IF-2020-33616526-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-33616398-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-33616303-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. –Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 51.124, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

Expediente EX-2019-05966935-APN-DGA#ANMAT

DP

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.06.17 10:10:13 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.06.17 10:11:23 -03:00

PROYECTO DE RÓTULOS

ENVASE PRIMARIO

**Targretin®
Bexaroteno 75 mg**

**Capsulas blandas
VO**

Conservar a temperatura ambiente inferior a 30°C. Mantener el frasco perfectamente cerrado.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: 51.124

Dirección Técnica: Pablo G. Contino - Farmacéutico

BIOPROFARMA BAGÓ S.A.
Terrada 1270 (C1416ARD), CABA, Argentina

Representante en Argentina de Ferrer Internacional S.A., España.



FARM. PABLO CONTINO
Director Técnico
M.N. 15527

IF-2019-106434969-APN-DGA#ANMAT
BIOPROFARMA BAGÓ S.A.

ENVASE SECUNDARIO

Targretin®
Bexaroteno 75 mg

Capsulas blandas
VO

Venta bajo receta
Industria EE.UU.

100 cápsulas blandas

Composición: Cada cápsula blanda contiene: Bexaroteno 75 mg.
Excipientes: macrogol 400, polisorbato 20, povidona K90, butilhidroxianisol, gelatina, mezcla de sorbitol y glicerina especial, dióxido de titanio, tinta blue colorcon S-10551.

Posología y forma de administración: Ver prospecto adjunto.

Conservación y almacenamiento: Conservar a temperatura ambiente inferior a 30°C. Mantener el frasco perfectamente cerrado.

MANTENER ESTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: 51.124

Dirección Técnica: Pablo G. Contino - Farmacéutico

BIOPROFARMA BAGÓ S.A.
Terrada 1270 (C1416ARD), CABA, Argentina

Representante en Argentina de Ferrer Internacional S.A., España.



FARM. PABLO CONTINO
Director Técnico
M.N. 15527

BIOPROFARMA BAGÓ S.A.

IF-2019-106434969-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-05966935 ROT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.05.21 19:31:38 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.05.21 19:32:38 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO**Targretin®
Bexaroteno****Capsulas blandas**

Vía de administración: Oral

Venta bajo receta
Industria EE.UU.

Las cápsulas de Targretin®, contienen bexaroteno, un miembro de la familia de los retinoides que está asociado con defectos de nacimiento. Targretin® cápsulas no debe administrarse a mujeres embarazadas.

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada cápsula blanda contiene:

Bexaroteno.....	75 mg
Macrogol 400	588,680mg
Polisorbato 20	56,250 mg
Povidona K90	30,000 mg
Butilhidroxianisol	0,075 mg
Gelatina	218,98 mg
Mezcla de sorbitol y glicerina especial	185,18 mg
Dióxido de Titanio	4,14 mg
Tinta Blue Colorcon S-10551	trazas

ACCIÓN TERAPÉUTICAAntineoplásico.
Código ATC: L01XX25**INDICACIONES**

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

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES**Acción Farmacológica**Mecanismo de acción

El bexaroteno es una sustancia sintética que ejerce su acción biológica a través de una fijación selectiva y de la activación de tres receptores de retinoides X (RXR): α , β y γ . Una vez activados, dichos receptores funcionan como factores de transcripción que regulan procesos tales como

IF-2019-106434969-APN-DGA#ANMAT

FARM. PABLO CONTINO
Director Técnico
M.N. 15527

diferenciación y proliferación celular, apoptosis y sensibilización a la insulina. La capacidad de los RXR de formar heterodímeros con distintos receptores que tienen importancia en la función celular y en la fisiología indica que las actividades biológicas del bexaroteno son más diversas que las de las sustancias que activan los receptores de ácido retinoico (RAR).

In vitro, bexaroteno inhibe la proliferación de líneas de células tumorales de origen hematopoyético y escamoso. *In vivo*, bexaroteno produce regresión tumoral en algunos modelos animales y previene la inducción tumoral en otros. Pese a ello, se desconoce el mecanismo de acción exacto del bexaroteno en el tratamiento de linfoma cutáneo de células T (LCCT).

Resultados clínicos

Se han evaluado las cápsulas de bexaroteno en ensayos clínicos con 193 pacientes con LCCT, 93 de los cuales se encontraban en estadios avanzados de enfermedad resistente a terapia sistémica previa.

Entre los 61 pacientes tratados con una dosis inicial de 300 mg/m²/día, se dio una tasa de respuesta total, según la evaluación global del clínico, del 51% (31/61) con una tasa de respuesta clínica total del 3%. También se determinaron las respuestas según una puntuación compuesta de cinco signos clínicos (área de superficie, eritema, elevación de placa, descamación e hipo/hiperpigmentación), que también tuvieron en consideración todas las manifestaciones de LCCT extracutáneas. Según esta puntuación compuesta, se dio una tasa de respuesta total del 31 % (19/61) con una tasa de respuesta clínica completa del 7% (4/61).

Farmacocinética

Absorción

Absorción/proporcionalidad de la dosis: la farmacocinética fue lineal hasta una dosis de 650 mg/m².

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

Distribución

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

Biotransformación

Metabolismo: los metabolitos de bexaroteno en plasma comprenden 6- y 7-hidroxi-bexaroteno y 6- y 7-oxo-bexaroteno. Estudios *in vitro* sugieren la glucuronidación como vía metabólica y que el citocromo P450 3A4 es la principal isozima del citocromo P450 responsable de la formación de los

IF-2019-106434969-APN-DGA#ANMAT

FARM. PABLO CONTINO
Director Técnico
M.N. 15527

IF-2019-106434969-APN-DGA#ANMAT

metabolitos de oxidación. En base a la unión *in vitro* y el perfil de activación del receptor retinoide de los metabolitos y en las cantidades relativas de metabolitos individuales en plasma, los metabolitos apenas tienen impacto en el perfil farmacológico de la activación del receptor retinoide por el bexaroteno.

Eliminación

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

Farmacocinética en poblaciones especiales

Edad: En base al análisis farmacocinético de los datos de una población de 232 pacientes con edad igual o superior a 65 años y 343 pacientes con menos de 65 años, la edad no ejerce un efecto estadísticamente significativo sobre la farmacocinética de bexaroteno.

Peso corporal y sexo: En base al análisis farmacocinético de los datos de una población de 614 pacientes con un intervalo de peso de 26 a 145 kg, el aclaramiento aparente de bexaroteno aumenta cuando se incrementa el peso corporal. El sexo no tiene efecto estadísticamente significativo en la farmacocinética de bexaroteno.

Raza: En base al análisis farmacocinético de los datos de una población de 540 pacientes caucasianos y 44 pacientes de raza negra, la farmacocinética de bexaroteno es similar para individuos de raza caucásica y negra. No existen datos suficientes para poder evaluar diferencias potenciales en la farmacocinética de bexaroteno para individuos de otras razas.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

Posología

La dosis inicial recomendada es de 300 mg/m²/día. Los cálculos de la dosis inicial conforme al área de superficie corporal son los siguientes:

Dosis inicial recomendada

Nivel de la dosis inicial (300 mg/m²/día)		Número de cápsulas de Targretin® 75 mg
Superficie corporal (m²)	Dosis diaria total (mg/día)	
0,88 - 1,12	300	4
1,13 - 1,37	375	5

IF-2019-106434969-APN-DGA#ANMAT

1,38 - 1,62	450	6
1,63 - 1,87	525	7
1,88 - 2,12	600	8
2,13 - 2,37	675	9
2,38 - 2,62	750	10

Directrices para modificar la dosis

El nivel de dosificación de 300 mg/m²/día podrá modificarse a 200 mg/m²/día, luego a 100 mg/m²/día o incluso suspenderse temporalmente, si es necesario debido a la aparición de la toxicidad. Una vez controlada la toxicidad, las dosis podrán modificarse de nuevo con cuidado de manera ascendente.

Con una supervisión clínica apropiada, algunos pacientes podrán beneficiarse de dosis superiores a 300 mg/m²/día. No se han evaluado dosis superiores a 650 mg/m²/día en pacientes con LCCT. En ensayos clínicos, se administró bexaroteno hasta un máximo de 118 semanas a pacientes con LCCT.

El tratamiento se prolongará mientras beneficie al paciente.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de bexaroteno en niños (de menos de 18 años). No se dispone de datos.

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia renal

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

Forma de administración

Para administración por vía oral.

Las cápsulas de **Targretin®** se deben tomar en dosis única oral diaria con una comida. La cápsula no se debe masticar.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Embarazo o lactancia.

Mujeres en edad fértil que no toman medidas anticonceptivas eficaces.
Historial de pancreatitis.
Hipercolesterolemia incontrolada.
Hipertigliceridemia incontrolada.
Hipervitaminosis A.
Enfermedad tiroidea no controlada.
Insuficiencia hepática.
Infección sistémica activa.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

General

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

Lípidos

En estudios clínicos se ha identificado la hiperlipidemia como un efecto asociado al uso de bexaroteno. Deberán realizarse determinaciones de lípidos en sangre (triglicéridos y colesterol) en ayunas antes de comenzar el tratamiento de bexaroteno, y a intervalos semanales hasta establecer la respuesta lipídica al bexaroteno, lo que normalmente se da de dos a cuatro semanas más tarde y posteriormente a intervalos, como mínimo, de un mes. Los triglicéridos en ayunas deberán ser normales o normalizarse con la intervención apropiada antes del tratamiento de bexaroteno. Se hará todo lo posible por mantener los niveles de triglicéridos por debajo de 4,52 mmol/l para reducir el riesgo de secuelas clínicas. Si los triglicéridos en ayunas han subido o van subiendo durante el tratamiento, se recomienda iniciar un tratamiento antilipémico y, si es preciso, reducir la dosis (de 300 mg/m²/día de bexaroteno a 200 mg/m²/día, o incluso a 100 mg/m²/día) o suspender el tratamiento.

Los datos de estudios clínicos indican que las concentraciones de bexaroteno no se vieron afectadas por la administración concomitante de atorvastatina. En cambio, la administración concomitante de gemfibrozilo produjo importantes aumentos de las concentraciones plasmáticas de bexaroteno, por lo que no se recomienda la administración concomitante de gemfibrozilo con bexaroteno. Las elevaciones de colesterol en suero se manejarán según la práctica médica actual.

Pancreatitis

En estudios clínicos se ha comunicado pancreatitis aguda asociada a elevaciones de triglicéridos en suero en ayunas. Los pacientes con LCOT que tienen factores de riesgo de pancreatitis (p. ej., episodios previos de pancreatitis, hiperlipidemia incontrolada, consumo excesivo de alcohol,

IF-2019-106434969-APN-DGA#ANMAT

diabetes mellitus incontrolada, o afección del conducto biliar, medicamentos que se sabe aumentan los niveles de triglicéridos o a los que se asocia con toxicidad pancreática) no deberán ser tratados con bexaroteno, a menos que los posibles beneficios superen los riesgos.

Anormalidades de las Pruebas de Función Hepática (PFH)

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

Alteraciones de la prueba de función tiroidea

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

Leucopenia

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

Anemia

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

Trastornos psiquiátricos

Se han comunicado depresión, empeoramiento de la depresión, ansiedad y alteraciones del estado de ánimo, en pacientes tratados con retinoides sistémicos, incluido el bexaroteno. Se debe tener especial precaución en pacientes con antecedentes de depresión y se deben derivar para que reciban un tratamiento adecuado si es necesario. Las percepciones de los

IF-2019-106434969-APN-DGA#ANMAT

Director Técnico
M.D. 15527

familiares y amigos pueden ser útiles para detectar el deterioro de la salud mental.

Opacidad del cristalino

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

Suplementos de vitamina A

Dada la relación entre bexaroteno y vitamina A, se aconseja a los pacientes limitar los suplementos de vitamina A a ≤ 15.000 UI/día para evitar posibles efectos tóxicos aditivos.

Pacientes con diabetes mellitus

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

Fotosensibilidad

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

Anticonceptivos orales

El bexaroteno puede potencialmente inducir enzimas metabólicas y reducir así en teoría la eficacia de los anticonceptivos estro-progestativos. Por lo tanto, si se contempla la administración de bexaroteno en mujeres en edad fértil, también debe instaurarse una forma fiable de anticoncepción

no hormonal, dado que el bexaroteno pertenece a una clase terapéutica con un alto riesgo teratogénico en humanos.

Targretin® contiene una pequeña cantidad de sorbitol, por lo tanto, los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no debe tomar este medicamento.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otras sustancias sobre el bexaroteno

No se han realizado estudios formales para evaluar las interacciones farmacológicas con bexaroteno.

Sobre la base del metabolismo oxidante del bexaroteno por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4), la administración simultánea con otros sustratos CYP3A4, tales como ketoconazol, itraconazol, inhibidores de las proteasas, claritromicina y eritromicina pueden producir, en teoría, un aumento de las concentraciones de bexaroteno en plasma. Además, la administración simultánea con otros inductores CYP3A4, tales como rifampicina, fenitoína, dexametasona o fenobarbital pueden producir en teoría una reducción de las concentraciones de bexaroteno en plasma.

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

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

Efectos del bexaroteno en otras sustancias

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

Bexaroteno podría intensificar la acción de la insulina, la acción de medicamentos que aumentan la secreción de insulina (como sulfonilureas) o la acción de medicamentos que aumentan la sensibilidad a la insulina (como tiazolidinedionas) produciendo hipoglucemia.

Interacciones con ensayos de laboratorio

Los valores de CA125 en pacientes con cáncer ovárico pueden potenciarse con el tratamiento de bexaroteno.

Interacciones con alimentos

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

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

Carginogénesis, mutagénesis, alteraciones en la fertilidad

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

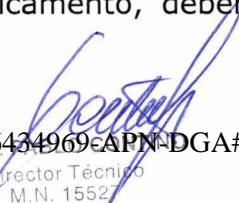
Embarazo y lactanciaEmbarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de bexaroteno en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. En base a la comparación de exposiciones de animales y pacientes al bexaroteno, no ha quedado demostrado un margen de seguridad para teratogenicidad en humanos. El bexaroteno está contraindicado durante el embarazo.

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

Anticoncepción en hombres y mujeres

IF-2019-106434969-APN-DGA#ANMAT


Director Técnico
M.N. 1552

Las mujeres en edad de riesgo de embarazo tienen que utilizar medidas anticonceptivas eficaces cuando se usa el bexaroteno. Una semana antes de empezar el tratamiento de bexaroteno, deberá obtenerse una prueba de embarazo negativa (p. ej., gonadotropina beta coriónica humana, beta-HCG).

Deberá usar un sistema anticonceptivo eficaz desde el momento de la prueba de embarazo negativa, de la iniciación del tratamiento, durante el mismo y por lo menos durante un mes después de terminar o suspender el tratamiento. Si la anticoncepción es necesaria, se recomienda el empleo simultáneo de dos formas fiables de anticoncepción. El bexaroteno puede potencialmente inducir enzimas metabólicas y reducir así en teoría la eficacia de los anticonceptivos estro-progestativos. Por lo tanto, si se contempla el empleo de bexaroteno en una mujer en edad fértil, se recomienda el uso concomitante de un método anticonceptivo fiable no hormonal. Los pacientes varones con parejas sexuales embarazadas, posiblemente embarazadas, o que puedan llegar a estarlo, deberán usar condones durante el coito mientras estén tomando bexaroteno y por lo menos durante un mes después de la última dosis.

Lactancia

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

Fertilidad

No existen datos disponibles en humanos sobre el efecto de bexaroteno sobre la fertilidad. En perros machos se han documentado algunos efectos. No se pueden excluir efectos sobre la fertilidad.

Población pediátrica

No se recomienda el uso de **Targretin®** en niños (de menos de 18 años).

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No obstante, se han comunicado mareos y dificultades visuales en pacientes tratados con **Targretin®**.

Aquellos pacientes que experimenten mareos o dificultades visuales durante su terapia no deberán conducir ni utilizar maquinaria.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

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

En 109 pacientes con LCCT tratados a la dosis inicial recomendada de 300 mg/m²/día, las reacciones adversas más frecuentemente comunicadas fueron hiperlipemia (principalmente triglicéridos elevados) (74%),

IF-2019-106434969-APN-DGA#ANMAT

FARM. PABLO CONTINO
Director Técnico

Página 39 de 50
I.N. 15527

BIOPROFARMA BAGÓ S.A.

IF-2019-106434969-APN-DGA#ANMAT

hipotiroidismo (29%), hipercolesterolemia (28%), cefalea (27%), leucopenia (20%), prurito (20%), astenia (19%), erupción (16%), dermatitis exfoliativa (15%) y dolor (12%).

Tabla de reacciones adversas

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

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

Reacciones adversas notificadas en pacientes en ensayos clínicos

Clasificación de órganos del sistema (terminología MedDRA*)	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Leucopenia	Reacción tipo linfoma Linfadenopatía Anemia hipocrómica ^{1,2,3}	Discrasia sanguínea Purpura Trastorno de la coagulación Tiempo de coagulación elevado ^{2,3} Anemia ¹ Trombocitopenia ³ Trombocitemia Eosinofilia ¹ Leucocitosis ² Linfocitosis
Trastornos endócrinos	Hipotiroidismo	Trastorno de la tiroides	Hipertiroidismo
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Hiperlipemia Hipercolesterolemia	Ganancia de peso GOT sérica y GPT sérica aumentada LDH aumentada Creatinina elevada Hipoproteinemia	Gota Bilirrubinemia ^{1,3} BUN elevado ¹ Lipoproteínas de alta densidad disminuidas
Trastornos del sistema nervioso		Mareo Hipestesia Insomnio	Ataxia Neuropatía Vértigo Hiperestesia Depresión ^{1,2,3} Agitación

Trastornos oculares		Ojos secos Trastorno del ojo	Catarata especificada ^{1,2,3} Ambliopía ³ Defecto en el campo visual Lesión corneal Visión anormal ^{1,2,3} Blefaritis Conjuntivitis ³
Trastornos del oído y del laberinto		Sordera	Trastorno del oído
Trastornos cardíacos			Taquicardia
Trastornos vasculares		Edema periférico	Hemorragia Hipertensión Edema ³ Vasodilatación ^{1,2,3} Vena varicosa
Trastornos gastrointestinales		Vómitos Diarrea ^{1,3} Náuseas ³ Anorexia ¹ Pruebas de función hepática anormales Queilitis ² Boca seca ^{2,3} Estreñimiento Flatulencia	Pancreatitis ^{1,3} Trastorno hepático Trastorno gastrointestinal ¹
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Dermatitis exfoliativa Prurito Erupción	Úlcera de la piel Alopecia ¹ Hipertrofia de la piel Nódulo en la piel Acné Sudoración Piel seca ^{2,3} Trastorno de la piel	Supuración serosa ¹ Herpes Simplex Erupción pustular Cambio de color de la piel ³ Trastorno del pelo ¹ Trastorno de las uñas ^{1,3}
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		Dolor óseo Artralgia Mialgia	Miastenia ¹
Trastornos renales y urinarios			Albuminuria ^{1,3} Función anormal del riñón
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de	Dolor Cefalea Astenia	Reacción alérgica Infección Escalofrío ¹ Dolor abdominal	Neoplasia Fiebre ^{1,2,3} Celulitis Infección

IF-2019-106434969-APN-DGA#ANMAT

 FARM. PABLO CONTINO
 Director Técnico

Página 43 de 50 N. 15527

administración		Nivel hormonal alterado ¹	parasitaria Trastorno de las membranas mucosas ³ Dolor de espalda ^{1,2,3} Prueba anormal de laboratorio
----------------	--	--------------------------------------	--

1: reacciones adversas observadas con mayor frecuencia al administrar bexaroteno a una dosis de >300 mg/m²/día.

2: reacciones adversas observadas con mayor frecuencia al administrar bexaroteno a una dosis de 300 mg/m²/día en pacientes de cáncer sin LCCT.

3: reacciones adversas observadas con mayor frecuencia al administrar bexaroteno a una dosis de >300 mg/m²/día (en comparación con la administración a pacientes con LCCT a 300 mg/m²/día) en pacientes con cáncer sin LCCT

Reacciones adversas adicionales observadas al utilizarse fuera de las dosis e indicación recomendadas (es decir, su uso en LCCT con una dosis inicial > 300 mg/m²/día o en indicaciones aparte de cáncer LCCT):

Reacciones adversas observadas por primera vez

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

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

IF-2019-106434969-APN-DGA#ANMAT

FARM. PABLO CONTINO
 Director Técnico
 M.N. 15527

aumento del tamaño del pecho, carcinoma, reacción de fotosensibilidad, edema facial, malestar, infección vírica, abdomen hinchado.

La mayoría de las reacciones adversas se observaron con mayor incidencia a dosis superiores a 300 mg/m²/día. Por regla general, se resolvieron sin secuelas al reducir la dosis o suprimir el medicamento. No obstante, en un total de 810 pacientes, entre ellos los no cancerosos, tratados con bexaroteno, se dieron tres reacciones adversas graves con resolución mortal (pancreatitis aguda, hematoma subdural y fracaso hepático). De ellas, el fracaso hepático, que posteriormente se determinó no estar relacionado con el bexaroteno, fue el único en darse en un paciente con LCCT.

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

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

SOBREDOSIFICACION

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

En estudios clínicos se han administrado dosis de hasta 1.000 mg/m²/día de bexaroteno sin efectos tóxicos agudos. Dosis unitarias de 1.500 mg/kg (9.000 mg/m²) y 720 mg/kg (14.400 mg/m²) fueron toleradas sin toxicidad significativa por ratas y perros, respectivamente.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez:

0800-444-8694

(011) 4962-6666/2247.

Centro Nacional de Intoxicaciones

Hospital A. Posadas:

0800-333-0160

(011) 4654-6648 / 4658-7777

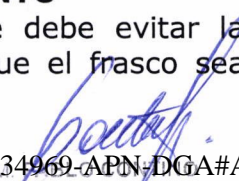
PRESENTACIONES

Frasco conteniendo 100 cápsulas blandas.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente inferior a 30°C. Se debe evitar la exposición a altas temperaturas y humedad luego de que el frasco sea abierto. Mantener el frasco perfectamente cerrado.

IF-2019-106434969-APN-DGA#ANMAT


Director Técnico
M.N. 15527

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS

Si considera que alguno de los efectos adversos es grave o no esta mencionado en este prospecto, informe a:

Bioprofarma Bagó S.A.

(011) 4016-6200

farmacovigilancia@bioprofarma.com

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede también llamar o completar la ficha que se encuentra en la web de

ANMAT

0800-333-1234

Este medicamento debe usarse únicamente hasta la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

MANTÉNGASE ÉSTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Dirección Técnica: Pablo G. Contino - Farmacéutico.

Elaborado por Catalent Pharma Solutions Inc., 2725 Scherer Drive, St. Petersburg, FL 33716, Estados Unidos.

Acondicionado por Carton Service Incorporated, 341 JD Yarnell Industrial Parkway, Clinton, 37716, Estados Unidos (primario) y Almac Pharma Services Ltd., Almac House, 20 Seagoe Industrial Estate, Craigavon, Armagh BT63 5QD, Reino Unido (secundario).

Bajo licencia de Eisai Limited, Reino Unido; representado por Ferrer Internacional S.A., España.

Representación en Argentina por Bioprofarma Bagó S.A., Terrada 1270, C1416ARD, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 51.124

Prospecto autorizado por ANMAT Disposición N°:

BIOPROFARMA BAGO S.A.

Terrada 1270 (C1416ARD), CABA, Argentina

Tel: (54-11) 4016-6200 Fax: (54-11) 4016-6222

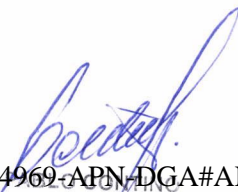
www.bioprofarma-bago.com.ar

farmacovigilancia@bioprofarma.com

Fecha última revisión:

Código:

IF-2019-106434969-APN-DGA#ANMAT


Director Técnico
M.N. 15527



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-05966935 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 29 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.05.21 19:30:50 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.05.21 19:30:53 -03:00

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Targretin® Bexaroteno

Capsulas blandas

Vía de administración: Oral

Industria EE.UU.
Venta bajo receta

Lea cuidadosamente este folleto antes de la administración de este medicamento. Contiene información importante acerca de su tratamiento. Si tiene cualquier duda o no está seguro de algo, pregunte a su médico. Guarde esta información, puede necesitar leerla nuevamente. Verifique que este medicamento corresponda exactamente al indicado por su médico.

Este producto se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas que tengan los mismos síntomas ya que puede perjudicarles. Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si este no se encuentra mencionado en este folleto, informe a su médico.

¿QUÉ ES TARGRETIN® Y PARA QUE SE UTILIZA?

El bexaroteno, el principio activo de **Targretin®**, pertenece a una familia de medicamentos conocidos como retinoides que están relacionados con la vitamina A.

Targretin® cápsulas se administra a pacientes en estadios avanzados de linfoma cutáneo de células T (LCCT) cuya enfermedad no ha respondido a otras terapias. LCCT es una condición en la que ciertas células del sistema linfático corporal, denominadas linfocitos T, se vuelven cancerosas y afectan a la piel.

ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO

No tome **Targretin®**:

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

IF-2019-106434969-APN-DGA#ANMAT

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Consulte a su médico antes de empezar a tomar **Targretin®**:

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

- si alguna vez ha tenido algún problema de salud mental, como depresión, tendencias agresivas o cambios de humor. El motivo es que **Targretin®** puede afectar a su estado de ánimo.

Deberán realizarse determinaciones del nivel de lípidos en sangre en ayunas antes de iniciarse el tratamiento y a intervalos semanales, y posteriormente a intervalos de un mes durante la totalidad de la terapia con **Targretin®**. Antes de comenzar el tratamiento y a lo largo del mismo se le realizarán análisis de sangre para evaluarle la función del hígado y la glándula tiroides y para ver su recuento sanguíneo de glóbulos blancos y rojos.

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

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

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

Problemas de salud mental

Es posible que note algunos cambios en su humor y comportamiento, por lo que es muy importante que les diga a sus amigos y familiares que este medicamento podría afectar a su estado de ánimo y comportamiento. Es posible que ellos noten estos cambios y le ayuden a identificar cualquier problema sobre el que necesite hablar con su médico.

Niños y adolescentes

No debe administrarse **Targretin®** cápsulas a niños ni a adolescentes.

Toma de Targretin® con otros medicamentos

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento como:

- Ketoconazol e itraconazol (empleados contra infecciones fúngicas),
- Eritromicina, claritromicina y rifampicina (empleados contra infecciones bacterianas),
- Fenitoína y fenobarbital (empleados contra los ataques epilépticos y otros),
- Gemfibrozilo (para reducir los niveles altos de grasa en sangre, como triglicéridos y colesterol),

- Suplementos de vitamina A, inhibidores de las proteasas (contra las infecciones víricas),
- Tamoxifeno (contra ciertas formas de cáncer),
- Dexametasona (para condiciones inflamatorias),
- Insulina, medicamentos que aumentan la secreción de insulina o la sensibilidad a insulina (utilizados para la diabetes mellitus).

Esto es importante, pues el tomar más de un medicamento al mismo tiempo puede reforzar o debilitar el efecto de los medicamentos.

Toma de Targretin® con alimentos y bebidas

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

Embarazo y lactancia

Targretin® puede resultar nocivo para un feto en desarrollo. NO use **Targretin®** si está embarazada o dando de mamar. Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

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

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

Conducción y uso de máquinas

Se desconoce si **Targretin®** tiene efecto en su capacidad para conducir un automóvil o utilizar máquinas.

En el caso de experimentar mareos o problemas visuales durante la terapia, no deberá conducir vehículos ni utilizar maquinaria.

Targretin® contiene sorbitol y butilhidroxianisol

Targretin® contiene una pequeña cantidad de sorbitol (un tipo de azúcar). Si usted tiene intolerancia a ciertos azúcares consulte con su médico antes de tomar este medicamento.

Butilhidroxianisol puede producir irritación de las mucosas, por lo tanto las cápsulas se deben tragar enteras, sin masticar.

IF-2019-106434969-APN-DGA#ANMAT

USO APROPIADO DEL MEDICAMENTO

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico.

En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

El médico le recetará una dosis conveniente para usted.

¿Cómo se administra Targretin®?

La dosis recomendada es, generalmente, de 4 a 10 cápsulas tomadas una sola vez al día. Debe tomar el número prescrito de cápsulas a la misma hora cada día con una comida. Las cápsulas se pueden tomar inmediatamente antes o después de la comida o durante la misma, según prefiera. Las cápsulas deben tragarse enteras, sin masticar.

¿Durante cuánto tiempo debo tomar Targretin®?

Aunque algunos pacientes notan mejoría tras las primeras semanas del tratamiento, la mayoría de los pacientes necesitan una terapia más prolongada de varios meses antes de notar mejoría.

¿Qué sucede si tomo más Targretin® del que debo?

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

¿Qué sucede si me salteo una dosis?

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

¿Qué sucede si interrumpo el tratamiento con Targretin®?

Su médico determinará durante cuánto tiempo usted debe tomar **Targretin®** y cuándo debe interrumpir el tratamiento. No deje de tomar el medicamento hasta que su médico se lo indique.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o al personal de salud.

EFFECTOS INDESEABLES

Al igual que todos los medicamentos, **Targretin®** este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Si aprecia cualquier deterioro de su condición mientras toma **Targretin®**, comuníquese a su médico. A veces es preciso modificar la dosis o interrumpir el tratamiento. Su médico le aconsejará qué hacer.

Se comunicaron los siguientes efectos adversos en pacientes con linfoma cutáneo de células T tratados con la dosis inicial recomendada de cápsulas.

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

- Bajo recuento de glóbulos blancos.
- Descenso de los niveles de hormonas tiroideas.

IF-2019-106434969-APN-DGA#ANMAT

- Elevación de las grasas en sangre (triglicéridos y colesterol).
- Reacciones de la piel (picor, enrojecimiento, irritación, descamación de la piel).
- Dolor de cabeza, fatiga, dolor.

Efectos adversos frecuentes (los cuales pueden presentarse hasta en uno de cada 10 pacientes tratados):

- Bajo recuento de glóbulos rojos, engrosamiento de los nódulos linfáticos, empeoramiento del linfoma.
- Afección tiroidea.
- Elevación de las enzimas hepáticas, función renal afectada, disminución de las proteínas séricas, aumento de peso.
- Insomnio, mareos, menor sensibilidad en la piel.
- Sequedad de ojos, sordera, molestias en el ojo, inclusive irritación y pesadez.
- Hinchazón de brazos y piernas.
- Náuseas, diarrea, boca seca, labios secos, pérdida del apetito, estreñimiento, muchos gases, anomalías en las pruebas de la función hepática, vómitos.
- Piel seca, afección de la piel, pérdida de pelo, úlceras de la piel, acné, engrosamiento de la piel, nódulos en la piel, más sudoración.
- Dolor de las articulaciones, dolor de huesos, dolor muscular.
- Escalofríos, dolor abdominal, reacción alérgica, infección.

Efectos adversos poco frecuentes (los cuales pueden presentarse en hasta uno de cada 100 pacientes tratados):

- Afecciones de la sangre, afecciones de la coagulación de la sangre, eosinofilia, leucocitosis, linfocitosis, púrpura, recuento superior o inferior de plaquetas.
- Tiroides hiperactiva.
- Bilirrubina elevada en la sangre, función renal afectada, gota, menos colesterol HDL.
- Agitación, dificultad para mantener el equilibrio, depresión, más sensación cutánea al tacto, sensaciones anormales de los nervios, vértigo.
- Visión anormal, visión borrosa, inflamación de los párpados, cataratas, inflamación del blanco del ojo, lesión de la córnea del ojo, afección de los oídos, defectos en el campo visual.
- Hinchazón, hemorragia, tensión alta, latidos rápidos, hinchazón visible de las venas, dilatación de los vasos sanguíneos.
- Afección gastrointestinal, insuficiencia hepática, inflamación pancreática.
- Afecciones del cabello, herpes simple, afección de las uñas, erupción pustulosa, supuración serosa, decoloración de la piel.
- Debilidad muscular.
- Proteína en orina, función renal anormal.

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

Otros efectos adversos raros son inflamación pancreática, hemorragia cerebral e insuficiencia hepática.

RECORDATORIO

Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.

PRESENTACIONES

Frasco conteniendo 100 capsulas blandas.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente inferior a 30°C. Se debe evitar la exposición a altas temperaturas y humedad luego de que el frasco sea abierto. Mantener el frasco perfectamente cerrado.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si observara cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico; o al laboratorio Bioprofarma Bagó S.A., al teléfono (011) 4016-6200; o vía correo electrónico a farmacovigilancia@bioprofarma.com

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede también llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Este medicamento debe usarse únicamente hasta la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

MANTÉNGASE ÉSTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Dirección Técnica: Pablo G. Contino - Farmacéutico

Elaborado por Catalent Pharma Solutions Inc., 2725 Scherer Drive, St. Petersburg, FL 33716, Estados Unidos.

IF-2019-106434969-APN-DGA#ANMAT

Acondicionado por Carton Service Incorporated, 341 JD Yarnell Industrial Parkway, Clinton, 37716, Estados Unidos (primario) y Almac Pharma Services Ltd., Almac House, 20 Seagoe Industrial Estate, Craigavon, Armagh BT63 5QD, Reino Unido (secundario).

Bajo licencia de Eisai Limited, Reino Unido; representado por Ferrer Internacional S.A., España.

Representación en Argentina por Bioprofarma Bagó S.A., Terrada 1270, C1416ARD, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: 51.124

Prospecto autorizado por ANMAT Disposición N°

BIOPROFARMA BAGÓ S.A.

Terrada 1270 (C1416ARD), CABA, Argentina

Tel: (54-11) 4016-6200 Fax: (54-11) 4016-6222

www.bioprofarma-bago.com.ar

farmacovigilancia@bioprofarma.com

Fecha última revisión:

Código:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-05966935 INF PAC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 13 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.05.21 19:30:16 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.05.21 19:31:17 -03:00