

TARGRETIN®

Bexarotène

INDICATIONS AMM

Bexarotène est un antinéoplasique agissant par liaison sélective et activation de trois RXR : α , β et γ .

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

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à **prescription hospitalière** (LISTE I). Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Le targretin® est disponible dans les **pharmacies de ville**.

PRESENTATIONS ET CARACTERISTIQUES

Un seul dosage est disponible, par flacon de 100 capsules molles :

- 75mg, capsule blanc cassé, contenant une suspension liquide

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

POSOLOGIE

Le calcul de la dose initiale est fait d'après la surface corporelle du patient.

La dose initiale recommandée est de **300 mg/m²/jour en une prise par jour** lors d'un repas. Il ne faut pas croquer les capsules.

Pour les femmes en âge de procréer, un dosage des β -HCG plasmatiques doit être effectué la semaine qui précède le début du traitement par bexarotène et le résultat doit être négatif.

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

L'association avec les inducteurs enzymatiques du CYP 3A4 est déconseillée car ils peuvent diminuer l'efficacité de TARGRETIN® : anticonvulsivants (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne), rifampicine, rifabutine, dexaméthasone, millepertuis.

Le bexarotène est un inducteur potentiel du métabolisme enzymatique du CYP 3A4 et peut théoriquement réduire l'efficacité des contraceptifs oestroprogestatifs.

L'association avec les inhibiteurs enzymatiques du CYP 3A4 est déconseillée car ils peuvent augmenter le risque de toxicité de TARGRETIN® : kétoconazole, itraconazole, les inhibiteurs de protéase, la clarithromycine, l'érythromycine, pamplemousse ...

L'administration concomitante de gemfibrozil n'est pas recommandée car elle peut provoquer d'importantes augmentations de concentrations de bexarotène dans le plasma (mécanisme inconnu).

Les suppléments en vitamine A doivent être restreints (effet toxique cumulatif potentiel si supplémentation en vitamine A supérieure à 15 000 UI/jour).

Administration prudente si patients sous insuline et/ ou antidiabétiques oraux (risque d'hypoglycémie par potentialisation de leur action).

PRINCIPAUX EFFETS INDESIRABLES

Effets indésirables	Prévention	Conduite à tenir
Hyperlipidémie (hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie)	Taux des lipides (triglycérides et cholestérol) à jeun avant le début du traitement, ensuite chaque semaine jusqu'à ce que la réponse des lipides au bexarotène soit établie puis à des intervalles d'au moins un mois.	Si le taux de triglycérides est élevé (> 4,52 mmol/l), un traitement antilipémique sera envisagé après avis du médecin, et le cas échéant, une diminution des doses voire une interruption du traitement sera envisagée.
Pancréatite	Pour les patients présentant des facteurs de risque de pancréatite (ATCD d'épisodes de pancréatites, hyperlipidémie incontrôlée, diabète, consommation excessive d'alcool...), le traitement sera instauré que si le bénéfice potentiel apporté au patient dépasse le risque encouru	Dosage de l'amylase et de la lipase devant toute douleur abdominale inexplicquée.
Toxicité hépatique	Bilan hépatique avant le début du traitement,	Interruption ou arrêt du traitement si

	toutes les semaines pendant le 1 ^{er} mois et ensuite mensuellement.	transaminases ou bilirubine > 3 fois les valeurs normales (3N)
Hypothyroïdie	Bilan thyroïdien (T4 et TSH) avant le début du traitement, puis surveillance au moins mensuellement pendant le traitement et, par la suite, en fonction de l'apparition de symptômes d'hypothyroïdie.	Traitement symptomatique sous avis médical : traitement hormonal de substitution si hypothyroïdie symptomatique
Hématologiques : leucopénie, anémie	NFS avec formule leucocytaire avant le début du traitement, puis chaque semaine pendant le 1 ^{er} mois et, par la suite, mensuellement.	Adaptation du traitement par le médecin (arrêt/réduction de posologie) en fonction de la NFS. L'utilisation de facteurs de croissance hématopoïétique peut être proposée.
Asthénie	Se reposer souvent et faire des exercices légers (marche)	Recherche d'anémie, ou d'une hypothyroïdie.
Prurit, éruption cutanée	Utiliser un savon doux et un agent hydratant. Eviter les expositions au soleil.	Une crème hydratante permet de soulager les symptômes.
Arthralgies, myalgies	S'hydrater et se reposer fréquemment. Des exercices légers (marche) peuvent être utiles.	Traitement par paracétamol ou AINS.
Vomissements, diarrhées	Vomissements : Boire entre les repas. Eviter les aliments frais, gras ou épicés. Manger lentement. Faire plusieurs petits repas légers. Diarrhées : Eviter le café, les boissons glacées, le lait, les fruits et légumes crus, les céréales, le pain complet et l'alcool.	Administration standard de médicaments antiémétiques et/ou anti-diarrhéiques ou de laxatifs.
Opacité du cristallin	Contactez le médecin en cas de troubles visuels, diminution du champ visuel...	Examen ophtalmologique approprié
Hypoglycémie		Surveillance de la glycémie des patients atteints d'un diabète sucré (traités par insuline, antidiabétiques oraux)

La liste de ces effets indésirables n'est pas complète, d'autres peuvent survenir. Pour plus de renseignements, consulter le RCP du médicament.

RECOMMANDATIONS A DONNER AUX PATIENTS

- Les capsules de TARGRETIN® doivent être prises en une prise par jour, lors d'un repas (sans les croquer), à heure fixe.
- En cas d'oubli d'une prise, le patient doit prendre la dose oubliée lors du repas suivant, le même jour. Prendre la dose suivante au moment habituel et noter l'oubli dans le carnet de suivi.
- Ne jamais arrêter le traitement ou modifier le rythme d'administration sans avis du médecin prescripteur.
- Ne pas prendre TARGRETIN® en cas de grossesse et d'allaitement. Il convient d'éliminer avant toute prescription la possibilité d'une grossesse et il est recommandé d'utiliser simultanément deux méthodes de contraception fiables (dont une non hormonale) pendant le traitement et jusqu'à un mois après l'arrêt de celui-ci.
- Les patients de sexe masculin dont les partenaires sexuelles sont enceintes, pourraient l'être ou pourraient le devenir, utiliseront des préservatifs lors des rapports sexuels pendant le traitement et pendant au moins un mois après la dernière dose de bexarotène.
- En raison de son métabolisme (substrat des CYP 3A4), éviter de manger des pamplemousses ou de boire du jus de pamplemousse pendant que vous prenez le bexarotène.
- Se laver soigneusement les mains avant et après chaque manipulation des capsules.
- Ne pas laisser à portée des enfants.
- Ne pas jeter les emballages, ni les capsules à la poubelle. Rapportez-les à votre pharmacien.

Contactez rapidement le médecin en cas de:

- douleurs abdominales intenses et persistantes
- signes de troubles hépatiques : coloration jaunâtre de la peau et du blanc des yeux, urines foncées, confusion et/ou désorientation
- fièvre > 38°C, frissons ou sueurs, toux, brûlures urinaires
- vision anormale, troubles visuels, troubles visuels
- signes d'hypoglycémie (patients atteints d'un diabète sucré)
- signes d'hématome sous-dural

Pour une information complète, se reporter au RCP.