

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Panretin 0,1% гел

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 g от гела съдържа 1 mg алитретиноин (alitretinoin) (0,1%).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Гел

Прозрачен, жълт гел

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Panretin гел е показан за локално лечение на кожни лезии при пациенти със свързан със СПИН сарком на Капоши (СК), когато:

- лезиите не са улцерирани или лимфедематозни
- лечение на висцерален СК не се изисква
- лезиите не се повлияват от системна антиретровирусна терапия
- радиотерапията или химиотерапията не са подходящи

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Терапията с Panretin трябва да започне и да се провежда от лекари специалисти, които имат опит в лечението на СК.

Мъже

Пациентите трябва да прилагат Panretin при кожни лезии на СК, като използват достатъчно гел, за да покрият всяка лезия с обилен слой.

Честота на прилагането

Пациентите трябва първоначално да прилагат Panretin два пъти дневно върху кожните лезии на СК. Честотата на прилагане може да се повиши постепенно до три или четири пъти на ден, според толеранса на всяка една от лезиите, като дозите се повишават през интервали, не по-малки от две седмици. Честотата на прилагане трябва да се съобрази за всяка една лезия поотделно и независимо. Ако се получи токсичност на мястото на прилагане, честотата на прилагане може да се намали, така както е описано по-долу. Няма данни за ефикасността на Panretin, в случай че се прилага по-рядко от два пъти дневно.

Локалното дразнене на кожата може да бъде степенувано според петточковата скала, показана на Таблица 1. Принципите за корекция на лечението, необходими при наличие на токсичност, свързана с локално кожно третиране, са уточнени в Таблица 2.

Таблица 1. Степенуване на локалното кожно дразнене

СТЕПЕН	ОПРЕДЕЛЯНЕ НА КЛИНИЧНИТЕ ПРИЗНАЦИ
0= Липсва реакция	Липсват
1= Лека	Отчетливо розово до червено оцветяване
2= Умерена	Увеличено зачервяване, възможен едем
3= Тежка	Много червено, с едем, без или с везикули
4= Много тежка	Тъмночервено, подуване и едем с или без признаци на образуване на големи мехури и некроза

Таблица 2. Принципи за корекция за ограничаване на токсичността от лечението

ЛОКАЛНА КОЖНА ИРИТАЦИЯ (Степенувано според Табл. 1)	КОРЕКЦИЯ НА ЛЕЧЕНИЕТО
Степен 0, 1 или 2	Не се изискват ответни мерки освен непрекъснато проследяване
Степен 3	Честотата на третиране на тази лезия трябва да се намали или да се спре лечението. Когато дермалната иритация се подобри до Степен 0 или 1, лечението може да започне отново при два пъти на ден, като се увеличава на всеки две седмици според поносимостта.
Степен 4	Като при Степен 3 иритация. Все пак не трябва да се започва отново лечение, ако се е получила токсичност 4--та степен при честота на прилагане по-малко от два пъти на ден.

Продължителност на употреба

Препоръчва се Panretin да се прилага на лезии за първоначален период до 12 седмици.

Третирането на лезии, които не са показали намаление на площта и/или височината си до 12-ата седмица, трябва да се преустанови.

За тези лезии, които са показали намаление във височината и/или площта до 12-ата седмица, прилагането може да продължи, стига да има непрекъснато подобрение или поне поддържане на отговора и продуктът да продължава да се понася.

Третирането на която и да е лезия, която се е резорбирала напълно според кланичната преценка, трябва да се преустанови.

Предпазни мерки, които трябва да бъдат взети преди работа със или приложение на лекарствения продукт

Пациентите трябва да измиват ръцете си преди и след като приложат гела, не е нужно да се носят ръкавици.

Гелът трябва да се остави да изсъхне за три до пет минути, преди да се покрие с хлабаво превързана кърпа. Оклузивните превръзки трябва да се избягват.

Трябва да се внимава да не се прилага гел върху здравата кожа, която заобикаля лезиите.

Гелът не трябва да се прилага върху или близо до очите или лигавиците на тялото. Трябва да се избягва вземането на душ, къпане или плуване поне три часа след прилагане на гела.

Жени

Безопасността и ефикасността при жени не са установени поради оскъдните клинични данни. Свързаният със СПИН сарком на Капоши не е толкова чест при жени.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Panretin гел при деца под 18 години не са установени.

Липсват данни.

Panretin не е разрешен за употреба при деца и юноши под 18-годишна възраст.

Мъже в старческа възраст

Няма специфични препоръки за употреба при възрастни мъже (над 65-годишна възраст). Свързаният със СПИН сарком на Капоши не е толкова чест при тази популация.

Пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане

Няма данни относно употребата на Panretin гел при пациенти с бъбречна недостатъчност или чернодробно заболяване. Фармакокинетичните проучвания показват, че диапазонът и честотата на детекция на измеримите количествено плазмени концентрации на 9-*cis*-ретинолова киселина при пациенти със СК след прилагане на лекарствения продукт са сравними с диапазона и честотата на детекция на измеримите количествено плазмени концентрации на циркулиращата естествено срещаща се 9-*cis*-ретинолова киселина при нелекувани индивиди (вж. точка 5.2). Теоретично не е необходима корекция на дозата при пациенти с бъбречна недостатъчност или чернодробно заболяване, но тези пациенти трябва да бъдат строго проследявани и честотата на третиране да бъде намалена или то да се спре, ако при тях се получат нежелани реакции.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към ретиноиди като цяло, към активното вещество алитретиноин или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- Бременност и кърмене (вж. точка 4.6)
- Жени, които планират бременност
- Лечение на лезии на СК, които са в близко съседство с други кожни нарушения

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Ретиноидите като клас са свързани с фоточувствителност. Няма данни за фоточувствителност, свързана с употребата на Panretin гел, при клиничните проучвания. Все пак пациентите трябва да бъдат предупреждавани да сведат до минимум експозицията на третирани участъци на слънчева светлина или друга ултравиолетова (УВ) светлина. (вж. точка 5.3).

Препоръчва се приемът на витамин А с храната да не надвишава стойността на препоръчвания хранителен прием.

Алитретиноин може да причини увреждане на фетуса. Жени с детероден потенциал трябва да използват надеждна форма на контрацепция по време на лечение с Panretin гел (вж. точка 4.6), включително в рамките на един месец след спиране на лечението.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Употребата на други лекарства за локално приложение върху третирани с Panretin лезии на

СК трябва да се избягва. Могат да се използват минерални масла между прилаганията на Panretin, за да се предотврати експесивната сухота или сърбеж. Все пак минерални масла не трябва да се прилагат поне до два часа преди и след прилагането на Panretin.

Не се препоръчва на пациентите да прилагат Panretin гел съвместно с продукти, които съдържат *N,N*-диетил-*m*-толуамид (DEET), обичайна съставка на репелентните препарати против насекоми. Проучванията при животни показват увеличена DEET токсичност, когато DEET е включен в състава.

Диапазонът и честотата на установяване на количествено измерими плазмени концентрации на 9-*cis*-ретинолова киселина при пациенти със СК, при прилагане на лекарствения продукт при до 64 лезии, са сравними с респективните стойности при нетретирани пациенти. Следователно има нисък потенциал за лекарствени взаимодействия с лекарствени продукти за системно приложение.

Липсват клинични данни от плацебо-контролирани проучвания за лекарствени взаимодействия с антиретровирусни средства за системно приложение, включително протеазни инхибитори, макролидни антибиотици и азолови противогъбични препарати. Тъй като липсват данни е възможно едновременното приложение с лекарства, които индуцират CYP изoenзимите, да намали нивата на алитретиноин в кръвта, с вероятен негативен ефект върху ефикасността на Panretin гел.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на и в рамките на един месец след спиране на лечението.

Мъжете, използващи Panretin, трябва да вземат предпазни мерки, за да предпазят своите партньорки от забременяване.

Бременност

Перорално прилаганите ретиноиди се свързват с вродени аномалии. Когато се използват в съответствие с информацията за предписване, обикновено се приема, че локално прилаганите ретиноиди водят до ниска системна експозиция поради минималната трансдермална абсорбция. Може обаче да има индивидуални фактори (например увредена кожна бариера, прекомерна употреба), които да допринасят за повишена системна експозиция.

При зайци е доказано, че алитретиноин е тератогенен в доза, при която плазмените концентрации са около 60 пъти по-високи от най-високите плазмени концентрации, наблюдавани при мъже със СК след локално прилагане на гела. Все пак понастоящем не е сигурно до каква степен локалното третиране с Panretin гел би увеличило плазмените концентрации на 9-*cis*-ретиноловата киселина при жени със СК над естествените нива; следователно Panretin е противопоказан (вж. точка 4.3) при бременност или при жени, които планират бременност. Ако продуктът се използва по време на бременност или ако пациентката забременее, докато приема това лекарство, лечението трябва да се преустанови.

Кърмене

Не е известно дали този продукт се екскретира в кърмата. Базирайки се на плазмените концентрации, наблюдавани при пациентки, концентрациите в кърмата на 9-*cis*-ретинолова киселина вероятно представляват малък риск за кърмачето. Все пак поради потенциала за нежелани реакции на Panretin при кърмачета, майките трябва да спрат кърменето, преди да започнат да използват лекарствения продукт, и да не започват да кърмят, докато използват този лекарствен продукт.

Трябва да се внимава новороденото да не влиза в кожен контакт с участъци, на които е бил приложен скоро преди това Panretin. Препоръчва се инфектираните с HIV майки да не кърмят своите деца, за да се изключи рискът от трансмисия на вируса.

Фертилитет

Не са провеждани конкретни проучвания за фертилитета при мъже или жени. Алитретиноин, обаче, е тератогенен, ето защо и мъжете, и жените трябва да вземат подходящи предпазни мерки, за да се избегне забременяване на партньорките.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Panretin гел е предназначен за кожна употреба и е малко вероятно да повлияе способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите реакции, свързани с употребата на Panretin гел при пациенти със СПИН и СК, се получават най-вече на мястото на прилагане. Дермалната токсичност обикновено започва като еритема; при продължително прилагане на Panretin гел еритемата може да се увеличи и да се развие едем. Дермалната токсичност може да стане ограничаващ фактор за лечението при развитието на интензивна еритема, едем и везикули. При прилагане на Panretin гел 69,1% от пациентите са получили нежелани лекарствени реакции на мястото на прилагане.

Таблица 3 представя следните нежелани реакции на мястото на прилагане, свързани с лекарството, са съобщени по време на клинични проучвания при пациенти със СК. Нежеланите реакции са класифицирани по честота като много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$) и нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$). Нежеланите реакции са описани с подробни термини в скобите.

При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите лекарствени реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тежестта.

Таблица 3 Нежелани реакции, съобщени при пациенти в клинични изпитвания

Системо-органен клас (терминология по MedDRA)	Много чести	Чести	Нечести
Нарушения на кръвта и лимфната система			лимфаденопатия
Нарушения на нервната система		парестезии (щипене, мравучкане)	
Съдови нарушения		хеморагии (кървене в областта на или около лезиите), едем (оток, подуване, възпаление), периферен едем	флебит, съдово нарушение
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	нарушения на кожата (напукване, струпеи, корички, ексориации, секрет, сълзене), обрив (еритема, зачервяване, излющване, дразнене, дерматит), пруритус (сърбеж, пруритус)	кожна язва, серозен секрет, ексфолиативен дерматит (отлюспване, обелване, десквамация, ексфолиация), промяна в цвета на кожата (кафяво оцветяване, околна хиперпигментация, бледност), суха кожа	целулит, везикобулозен обрив, макулопапулозен обрив, алергична реакция
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	болка (парене, болка, болезненост)		инфекция, включително бактериална инфекция

Безопасността на Panretin гел бе оценена при клинични проучвания върху повече от 469 пациенти със СК, свързан със СПИН, 439 от които бяха лекувани с концентрации на алитретиноин от 0,1%.

Разпространението /появата/ на свързаните с приложението на лекарството кожни нарушения, кожни язви, болка и обрив, изглежда е по-високо при пациенти, които прилагат Panretin гел четири пъти дневно, отколкото при тези, които го прилагат по рядко. Все пак разпространението на други също така чести нежелани лекарствени реакции, като пруритус, едем, ексфолиативен дерматит и суха кожа, не показват увеличение, като функция на честотата на прилагане.

Разпространеността на лек/умерен обрив (всички случаи независимо от причинността) е по-малка при пациенти, лекувани за по-малко от 16 седмици, отколкото при тези, лекувани за 16 седмици и повече (лека, 33% спрямо 63%; умерена, 29% спрямо 43%). Разпространението на тежък кожен обрив е независимо от продължителността на лечението (10% и в двата случая).

Локалната дермална токсичност, свързана с лечението с Panretin гел, отзвучава с корекция или спиране на лечението (вж. точка 4.2).

Само две сериозни нежелани реакции са били съобщени (сепсис и целулит при един и същ пациент).

Нежеланите реакции, наблюдавани при Panretin гел, са сходни с тези, наблюдавани при други ретиноиди за локално приложение. Малко вероятно е системните нежелани реакции, свързани с орално прилаганите ретиноиди, да бъдат наблюдавани при употребата на Panretin гел, защото диапазонът и честотата на измеримите количествено нива на плазмени концентрации на 9-*cis*-ретинолова киселина след прилагането на лекарствения продукт са

сравними с диапазона и честотата на измеримите количествено плазмени концентрации на циркулиращата естествено срещаща се 9-*cis*-ретинолова киселина при нелекувани индивиди.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Няма съобщения за случаи на предозиране.

Системна токсичност след остро предозиране при локално приложение на Panretin гел е малко вероятна.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: други антинеопластични средства, АТС код: L01XX22

Въпреки че се предполага, че действие на алитретиноин на молекулно ниво се медира чрез взаимодействие с ретиноидните рецептори, точният механизъм на действие на този лекарствен продукт за локално лечение на кожни лезии на СК, свързан със СПИН, не е известен. Алитретиноин (9-*cis*-ретинолова киселина), един естествено срещащ се ендогенен хормон, сроден с витамин А, се свързва със и активира всички известни вътреклетъчни ретиноидни рецепторни субтипове (RAR α , RAR β , RAR γ , RXR α , RXR β , RXR γ). След като се активират, тези рецептори функционират като лиганд-зависими транскрибиращи фактори, които регулират експресията на специфични гени. Регулирането на генната експресия от алитретиноин контролира процеса на клетъчна диференциация и пролиферация и при нормални, и при неоплазмени клетки. Ефикасността на Panretin гел при лечението на СК лезии може да бъде свързана с доказаната способност на алитретиноина да инхибира *in vitro* растежа на клетките на СК.

Може да се очаква, че Panretin гел има само локални терапевтични ефекти и че няма роля при профилактиката или лечението на висцералния СК.

Две контролирани, многоцентрови, рандомизирани, двойно слепи проучвания с успоредни групи от фаза III предоставят данните за Panretin гел при лечението на индексни кожни лезии при СК (Таблица 4). Степента на отговор на пациентите е оценена, като са използвани критериите за отговор на лезиите при СК на Групата за клинични проучвания при СПИН (AIDS Clinical Trials Group (ACTG)). Проучване 1 включва отворена фаза, при която самите пациентите избират дали да се запишат за участие. Проучване 2 е последвано от едно отворено проучване (Проучване 2а), което включва само пациенти, които са избрали да продължат от Проучване 2.

Таблица 4 Най-добър отговор, според ACTG критериите, за плацебо-контролираната фаза

	Проучване 1 (TID, QID) ¹		Проучване 2 (BD) ²	
	Panretin	Вехикулум	Panretin	Вехикулум

	N=134	N=134	N=62	N=72
Пълен клиничен отговор (CCR) %	0,7	0,0	1,6	0,0
Частичен отговор (PR) %	34,3	17,9	35,5	6,9
Стабилизиране на заболяването	50,0	59,0	43,5	58,3
Прогресиращо заболяване	14,9	23,1	19,4	34,7
Общ отговор	35,1	17,9 P=0,002	37,1	6,9 p=0,00003

1. Определената по протокол схема на прилагане е три пъти на ден (TID), което се увеличава до четири пъти на ден (QID) след две седмици, с корекции надолу поради токсичност.
2. Определената по протокол схема на прилагане е два пъти на ден (BD), с корекции надолу поради токсичност.

В отворената фаза на Проучване 1 (N=184) степента на общ отговор се е увеличила до 66,7%. При проучване 2а (N=99) степента на цялостен отговор се е увеличила до 56,1%.

При проучване 1 от 110 повлияли се пациенти 36 (33%) са получили рецидив, докато всички с изключение на четирима все още са били на активно лечение.

Степента на отговор е анализирана и на базата на пациента като единица за анализ, и на базата на лезията. Таблица 5 представя индивидуалните степени на отговор на лезията за пациенти, които са лекувани с Panretin гел във фаза III проучвания.

Таблица 5 Отговори на индексни/индикаторни лезии при пациенти по време на първите 12 седмици от проучването при първоначалната сляпа фаза

	Пациенти с отговор към даден брой индексни/индикаторни лезии (CCR или PR)			
	Проучване 1		Проучване 2	
Брой отговорили	Panretin (N=134)	Вехикулум (N=134)	Panretin (N=62)	Вехикулум (N=72)
Лезии ^{2,3}	N% ⁴	N % ⁴	N % ⁴	N % ⁴
Поне един	73 (54,5%)	42 (31,3%)	33 (53,2%)	21 (29,2%)
Поне четири	27 (20,1%)	8 (6,0%)	8 (12,9%)	2 (2,8%)

1. Проучване 1, 6 индексни лезии; Проучване 2, до 8 индексни лезии
2. Всяка индексна лезия е оценена индивидуално за отговор
3. Лезиите, отговорили по време на първите 12 седмици на проучването, първоначалната сляпа фаза, потвърдени за поне четири седмици от проучването (потвърждаването на отговора може да се е получило след 12 седмици за някои лезии в Проучване 1).
4. Процентите са изчислени като брой пациенти с повлияни лезии, разделено на общия брой пациенти в първоначалната сляпа фаза.

При едно проучване 29% от лезиите, които имат частичен отговор (PR), но не достигат пълен клиничен отговор (CCR) в рамките на първите 12 седмици от проучването, развиват CCR по време на продължаващото лечение след 12-ата седмица. Плануваното време за лезиите, които са във фаза на частичен отговор (PR), за да се постигне по-късно пълен клиничен отговор (CCR), е 168 дни. Препоръчва се Panretin гел да се прилага за

първоначален период на третиране до около 12 седмици. При лезиите, които са отговорили на лечението за това време, може да се продължи прилагането, стига да се подобри или да се поддържа отговорът и продуктът да продължава да се понася. Ако се получи пълен отговор на една лезия, не трябва да се прилага повече Panretin гел на тази лезия.

Няма данни относно прилагането на Panretin гел при усложнени лезии (напр. когато има наличен лимфедем).

5.2 Фармакокинетични свойства

Плазмените концентрации на 9-*cis*-ретиноловата киселина са оценени по време на клинични проучвания при пациенти с кожни лезии на СК, свързан със СПИН, след многократно прилагане на дневна доза Panretin гел, разделена на няколко апликации, до 60 седмици. Една подгрупа от тези пациенти е проследена по време на лечението до 64 лезии (обхват 4-64, средно 11,5 лезии) до 44 седмици (обхват 2-44, средно 15 седмици). В тази последна група обхватът и честотата на установяване на количествено измерими плазмени концентрации на 9-*cis*-ретинолова киселина при пациенти със СК след прилагане на лекарствения продукт са сравними с диапазона и честотата на установяване на количествено измерими плазмени концентрации на циркулираща естествено срещаща се 9-*cis*-ретинолова киселина при нетретирани индивиди.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Токсикология

Три дози алитретиноин (0,01%, 0,05% или 0,5%), под формата на гел за локално приложение, са прилагани на плъхове при едно 28-дневно проучване за дермална токсичност. Наблюдаваните ефекти на мястото на прилагането включват еритема, уплътняване на епидермиса, излющване и отпускане на стратум корнеум. Оценките на клиничната патология разкриват значителни увеличавания в абсолютния брой на полиморфоядрените левкоцити, броя на моноцитите, процента на моноцитите и намаление на процента на лимфоцитите, при диференциално броене на белите кръвни клетки на 29-ия ден при плъхове, третирани с алитретиноин 0,5% гел. Оценките на клиничната химия разкриват биологично съответни значими увеличения в стойностите на средния BUN и алкалната фосфатаза след 28-ия ден на третирането. Серумните LDL са увеличени при групите и на мъжки, и на женски индивиди на 29-ия ден. Няма биологично съответни хематологични разлики или разлики в серумната химия след 14-дневния период. Наблюдаваното увеличение на разликите в средното телесно тегло от средата до края на опита се дължат главно на разликата в крайното телесно тегло. След третирането с алитретиноин 0,5% гел средните плазмени концентрации при женски плъхове са като цяло по-ниски от долната граница на количествено определяне (5 nMol) и средните плазмени концентрации при мъжки плъхове са около 200 nMol. В контраст с тези находки при плъхове плазмените концентрации на 9-*cis*-ретиноловата киселина при пациенти със СК, които прилагат Panretin гел, никога не надвишават 0,638 ng/ml (2,13 nMol). Това ниво е около 1/100 от средната концентрация, измерена при мъжки плъхове.

Генотоксичност

Алитретиноин е проучен за генотоксичен потенциал, като е използван тестът на Ames, *in vivo* микронуклеарният тест при мишки, тестът за хромозомна аберация при човешки лимфоцити и СНО тестът за клетъчна мутация. Лекарственият продукт не е бил генотоксичен.

Карциногенеза, мутагенеза, нарушения на фертилитета

Не са провеждани проучвания, за определяне на карциногенния потенциал на алитретиноин. Мутагенният потенциал обаче е оценен и алитретиноин е негативен при теста на Амес, *in vivo* микронуклеарният тест при мишки, теста за хромозомна аберация при човешки лимфоцити и СНО теста за клетъчна мутация.

Тератогенност

При едно проучване за диапазона на перорална доза при зайци алитретиноин индуцира големи малформации в доза, 35 пъти по-висока от дозата за локално приложение при хора. Тази доза при зайци има за резултат плазмени концентрации, 60 пъти по-високи от най-високите наблюдавани плазмени концентрации при пациенти със СК след локално прилагане на Panretin гел. Не са наблюдавани големи малформации след перорално приложение при зайци в дози, 12 пъти по-високи от дозата за локално приложение при хора (което има за резултат плазмени концентрации, 60 пъти по-високи от наблюдаваните най-високи плазмени концентрации при пациенти със СК след локално прилагане на гела). Все пак е наблюдавана увеличена честота на срастване на стерналните сегменти.

Фототоксичност

Фототоксичният потенциал на алитретиноин е оценен на базата на неговите химични свойства и данните от батерия *in vitro* тестове. Резултатите предполагат, че алитретиноин абсорбира светлината в УВ обхвата и е подложен на фоторазпад до други изомери (предимно *all-trans*-ретинолова киселина). Доказано е, че алитретиноин има слаб потенциал да предизвиква фотоиритация на базата на свързването на хистидин и фотопротеин. При клетъчно базирани *in vitro* тестове алитретиноин показва слаб фототоксичен потенциал..

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Етанол
Макрогол 400
Хидроксипропилцелулоза
Бутилхидрокситолуол

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти. Употребата на други локални продукти върху третираните лезии на СК трябва да се избягва. Panretin гел не трябва да се използва съвместно с продукти, съдържащи DEET.

6.3 Срок на годност

Неотворен: 3 години

По време на употреба: Всички останали туби трябва да се изхвърлят 90 дни след първото отваряне.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 25 °C.

Да се съхранява в оригинална опаковка, за да се предпази от светлина.

Съхранявайте опаковката плътно затворена.

След отваряне на тубата и употреба, капачката на тубата трябва да се завие плътно, за да се получи херметично затваряне. Отворените туби Panretin гел не трябва да се съхраняват при температура над 25 °C и трябва да се предпазват от излагане на силна светлина и топлина (напр. директна слънчева светлина).

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Panretin гел се доставя в 60 g алуминиева туба за многократна употреба с епоксидно лаково покритие.

Всяка кутия съдържа една туба с гел.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Panretin гел съдържа алкохол; да се пази от открит пламък..

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Eisai GmbH

Lyoner Straße 36

60528 Frankfurt am Main

Германия

Тел.: + 49 (0) 69 66 58 50

Факс: +49 (0)69 66585-45

имейл: medinfo_de@eisai.net

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/00/149/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 11 октомври 2000 г.

Дата на последно подновяване: 27 септември 2010

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- В. КОНКРЕТНИ ЗАДЪЛЖЕНИЯ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

A. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Eisai Manufacturing Limited
European Knowledge Centre
Mosquito Way
Hatfield
Hertfordshire
AL10 9SN
Обединено кралство

Или

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Германия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида

Б. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА ДОСТАВКАТА И УПОТРЕБАТА, НАЛОЖЕНИ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Лекарствен продукт на ограничен режим на отпускане (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, раздел 4.2).

- **УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА БЕЗОПАСНАТА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Неприложимо

- **ДРУГИ УСЛОВИЯ**

Неприложимо

В. КОНКРЕТНИ ЗАДЪЛЖЕНИЯ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Неприложимо

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ТЕКСТ ВЪРХУ ВЪНШНАТА ОПАКОВКА И ТЕКСТ ВЪРХУ ЕТИКЕТА НА ТУБАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Panretin 0,1% гел
алитретиноин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 g съдържа 1 mg алитретиноин (0,1%).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също етанол, макрогол 400, хидроксипропилцелулоза, бутилхидрокситолуол.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Гел, 60 g

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За прилагане върху кожата.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Да не се прилага върху очите и лигавиците.
Съдържа алкохол, да се пази от открит пламък.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25 °С.

Да се съхранява в оригинална опаковка, за да се предпази от светлина.

Съхранявайте опаковката плътно затворена.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/00/149/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Panretin гел 0,1%

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:

SN:

NN:

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Б. ЛИСТОВКА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Листовка: информация за потребителя

Panretin 0,1% гел **Alitretinoin (Алитретиноин)**

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да прилагате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Panretin и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Panretin
3. Как да използвате Panretin
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Panretin
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Panretin и за какво се използва

Panretin принадлежи към група лекарства, сродни на витамин А, известни като ретиноиди.

Panretin се използва при пациенти със сарком на Капоши (СК), свързан със СПИН, и е предназначен за лечение на лезиите на СК:

- които не са се повлияли от Вашето лечение за ХИВ
- там където кожата или лезиите не са с нарушена цялост
- там където заобикалящата кожа не е оточна
- ако Вашият лекар счита, че друг вид лечение не е подходящо за Вас

Panretin не лекува СК във вътрешните органи.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Panretin

Не използвайте Panretin:

- ако сте алергични към алитретиноин или подобни лекарства, съдържащи ретиноиди
- ако сте алергични към някоя от другите съставки на това лекарство (изброени в точка 6)
- ако сте бременна
- ако планирате бременност
- ако кърмите
- ако лезиите на СК са в близост до друго кожно заболяване

Обърнете специално внимание при употребата на Panretin

- Panretin не е разрешен за употреба при деца и юноши под 18-годишна възраст.

- Не прилагайте гела върху или в близост до чувствителни части на Вашето тяло като очите, ноздрите, устата, устните, влагалището, върха на пениса, ректума или ануса.
- Не прилагайте гела върху здравата кожа около СК лезията. Panretin може да причини нежелано дразнене или зачервяване на здравата кожа.
- Не използвайте репеленти против насекоми, които съдържат DEET (N,N-диетил-m-толуамид), или други продукти, които съдържат DEET, докато използвате Panretin.
- Избягвайте продължителното излагане на третирания участък на ултравиолетова светлина (УВ) (като лампи за солариуми).
- Минерално масло може да се използва между отделните прилагания на Panretin, за да се предотврати прекомерна сухота или сърбеж. Все пак минералното масло не трябва да се прилага поне два часа преди или след прилагането на Panretin.
- Жени в детеродна възраст трябва да използват ефективна контрацепция по време на прилагането на Panretin и в рамките на един месец след спиране на лечението.

Други лекарства и Panretin

Избягвайте употребата на други продукти върху третираните СК лезии, като репеленти против насекоми, които прилагате върху кожата.

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро се приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

Panretin с храни и напитки

Препоръчва се да не приемате с храната повече витамин А от количеството, предписано от Вашия лекар.

Бременност

НЕ използвайте Panretin, ако сте бременна или възнамерявате да забременеете. Вашият лекар може да Ви даде повече информация.

Кърмене

Не кърмете Вашето бебе, докато използвате Panretin. Трябва да се внимава Вашето бебе да не влезе в контакт с участъци на кожата Ви, които са били непосредствено преди това третирани с Panretin.

Шофиране и работа с машини

Малко вероятно е Panretin да повлияе на Вашата способност да шофирате или работите с машини.

1. Как да използвате Panretin

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Когато отваряте за пръв път, използвайте острата част на капачката, за да пробиете предпазното метално фолио.

Как да се прилага Panretin: само за прилагане върху кожата

Прилагайте Panretin два пъти дневно в началото, един път сутрин и един път вечер. След това Вашият лекар ще реши колко често да прилагате гела в зависимост от повлияването на Вашия СК и някои нежелани реакции.

Прилагайте Panretin върху СК лезиите с чист пръст. Поставете обилно покритие от гела върху цялата повърхност на всяка лезия, която искате да третирате. Не е необходимо да втривате гела в лезията. Избягвайте прилагането на гела върху здравата кожа около лезията. Внимателното прилагане на гела върху участъка на СК лезията ще помогне да се намали възможното дразнене или зачервяване. При правилно прилагане ще се вижда малко гел върху повърхността на лезията, когато сте свършили.

- Веднага, след прилагане, избършете с кърпичка за еднократна употреба пръста (пръстите), с който сте приложили гела и здравата кожа, влязла в съприкосновение с гела. Измийте ръцете си със сапун и вода и избършете здравата кожа, влязла в съприкосновение с гела.
- Оставете гела да изсъхне за три до пет минути, преди да покриете третирания участък със свободна дреха. Не покривайте третираните лезии с каквато и да е превръзка или друг материал.
- Препоръчва се мек сапун, когато се къпете или вземате душ.
- Ако мислите, че ефектът на Panretin е твърде силен или слаб, консултирайте се с Вашия лекар или фармацевт.
- Избягвайте вземането на душ, къпането или плуването поне три часа след приложение.
- Избягвайте да чешете третираните участъци.
- Panretin съдържа алкохол. Да се пази от открит пламък.

Вашият лекар трябва да Ви каже колко дълго ще продължи Вашето лечение.

- Не се обезкуражавайте, ако не получите подобрение веднага.
- Може да са необходими до 12 седмици, за да се получи подобрение.
- Не спирайте лечението при първите признаци на подобрение.
- Може да е необходимо да намалите броя на ежедневните апликации или да спрете да използвате Panretin за кратко, ако развиете нежелани кожни реакции. Важно е да се консултирате с Вашия лекар, който ще Ви каже какво да правите.

Ако сте приложили повече от необходимата доза Panretin

Няма данни за предозиране за Panretin.

Ако сте пропуснали да приложите Panretin

Не прилагайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза. Приложете следващата доза в обичайното време.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този продукт, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Като всички лекарства, Panretin може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Нежеланите реакции е най-вероятно да се появят на мястото на прилагане на Panretin и обикновено започват като зачервяване. При продължително прилагане на Panretin зачервяването и дразненето на кожата могат да се увеличат и може да се развие подуване на мястото на прилагане. Ако нежеланите реакции прекалено много Ви притесняват, с интензивно зачервяване и дразнене, обрив, подуване или болка, трябва да поискате от Вашия лекар съвет за коригиране на Вашата доза. Повечето пациенти могат да продължат да използват Panretin, като се промени броят на апликациите на ден. Понякога е необходимо да се преустанови лечението, Вашият лекар ще Ви информира за това.

Следните нежелани реакции са наблюдавани върху кожата, където е бил приложен Panretin:

Много чести (могат да се получат при повече от 1 на 10 лекувани пациенти):

Обрив, лющене, дразнене, зачервяване
Напукване, струпей, корички, секрет, сълзене
Болка, парене, болезненост
Сърбеж

Чести (могат да се получат при по-малко от един на 10, но при повече от 1 на 100 лекувани пациенти):

Люспене, белене, суха кожа
Подуване, възпаление
Смъдене, щипене
Кървене
Промяна в цвета на кожата
Кожна язва

Нечести (могат да се получат при по-малко от един на 100, но при повече от 1 на 1000 лекувани пациенти):

Инфекция
Алергична реакция
Подути лимфни възли
Бледа кожа

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в **Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Panretin

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан на края на тубата.

Да не се съхранява над 25 °C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Съхранявайте опаковката плътно затворена. Винаги използвайте капачката, за да затворите плътно тубата всеки път след употреба.

След отваряне, използвайте в срок от 90 дни.

Отворът на тубата на Panretin гел е покрит с метално предпазно фолио. Ако това фолио е пробито или не се вижда, когато за пръв път отворите опаковката, **НЕ ИЗПОЛЗВАЙТЕ** продукта и го върнете във Вашата аптека.

Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Panretin

- Активното вещество е алитретиноин. 1 g от гела съдържа 1 mg алитретиноин.
- Другите съставки са етанол, макрогол 400, хидроксипропилцелулоза и бутилхидрокситолуол.

Как изглежда Panretin и какво съдържа опаковката

Panretin е прозрачен, жълт гел. Доставя се в 60 g алуминиева туба за многократна употреба с епоксидно лаково покритие.

Всяка кутия съдържа една туба с гел.

Притежател на разрешението за употреба

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Германия
имейл: medinfo_de@eisai.net

Производител

Eisai Manufacturing Limited
Mosquito Way
Hatfield
Hertfordshire
AL10 9SN
Обединено кралство

Или

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Magyarország

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

Malta

Eisai GmbH
Tel.: + 49 (0) 69 66 58 50
(Il-Ġermanja)

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

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

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

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

Дата на последно одобрение на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба