

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

Léčivý přípravek již není registrován

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Panretin 0,1% gel

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden gram gelu obsahuje alitretinoinum 1 mg (0,1 %).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Gel

Čirý, žlutý gel

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Panretin gel je indikován k lokální léčbě kožních lézí u pacientů s Kaposiho sarkomem (KS) souvisejícím s onemocněním AIDS, pokud:

- léze nejsou komplikovány ulceracemi ani lymfedémem,
- není vyžadována léčba viscerálního KS,
- léze nereagují na celkovou antiretrovirální terapii,
- není vhodná radioterapie ani chemoterapie.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Léčbu Panretinem může zahájit a provádět výhradně lékař specializovaný na léčbu pacientů s KS.

Muži

Panretin se nanáší na kožní léze KS v dostatečném množství tak, aby byly všechny léze pokryty dostatečně silnou vrstvou.

Frekvence nanášení/podání gelu

Pacienti zpočátku nanáší Panretin dvakrát denně na kožní KS léze. Postupně lze přípravek nanášet častěji, tři až čtyřikrát denně, podle individuální snášenlivosti lézí, přičemž dávku je možno zvyšovat nejdříve po uplynutí dvou týdnů. Dávkování je nutno stanovit pro každou lézi nezávisle. Objeví-li se známky toxicity v místě aplikace, je nutno dávkování snížit podle níže uvedeného popisu. O účinnosti Panretinu aplikovaného méně než dvakrát denně nejsou žádné údaje.

Lokální podráždění pokožky lze klasifikovat podle pětistupňové škály uvedené v tabulce 1. Pokyny k úpravě léčby podle lokální toxicity související s léčbou jsou popsány v tabulce 2.

Tabulka 1 Klasifikace lokálního podráždění pokožky

STUPEŇ	DEFINICE KLINICKÝCH PŘÍZNAKŮ
0 = bez reakce	Žádné
1 = mírný	Ohraničené růžové nebo červené zbarvení
2 = střední	Výrazné zčervenání, možný otok
3 = závažný	Intenzivní zčervenání s otokem, s puchýřky nebo bez nich
4 = velmi závažný	Purpurové zbarvení, otok a zduření s možnými známkami tvoření bul a nekrózy

Tabulka 2 Pokyny k úpravě léčby podle toxicity

LOKÁLNÍ PODRÁŽDĚNÍ POKOŽKY (stupeň podle tabulky 1)	ÚPRAVA LÉČBY
Stupeň 0, 1 nebo 2	Žádné úpravy vyjma trvalého sledování
Stupeň 3	Dávkování (četnost aplikací) pro tuto lézi je nutno snížit nebo pozastavit. Po zmírnění kožního podráždění na stupeň 0 nebo 1 je možno obnovit léčbu dvakrát denně a podle tolerance dávku každé dva týdny zvyšovat.
Stupeň 4	Stejně jako u podráždění stupně 3. Při objevení toxicity 4. stupně při dávkování nižším než dvakrát denně však nelze obnovit léčbu.

Trvání aplikace

Doporučená počáteční doba aplikace Panretinu je 12 týdnů.

U lézí, u kterých nedojde do 12. týdne léčby ke zmenšení plochy nebo výšky, má být léčba zastavena.

U lézí, u kterých došlo do 12. týdne léčby ke zmenšení plochy nebo výšky, lze v aplikacích pokračovat za předpokladu, že se stav stále zlepšuje, nebo že alespoň přetrvává odpověď na léčbu a lék je nadále tolerován.

Léčba lézí, které podle klinického posouzení zcela vymizely, má být zastavena.

Opatření, která je nutno učinit před zacházením s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním

Pacienti si musí před aplikací a po ní umýt ruce; není nutné používat rukavice.

Gel se musí nechat tři až pět minut zaschnout a teprve pak je možno jej zakrýt oblečením. Nezakrývat obvazovým materiálem ani náplástmí.

Je nutno postupovat pečlivě tak, aby se gel nedostal na normální pokožku okolo lézí.

Gel se nesmí nanášet na oči, do blízkosti očí a na sliznice. Nejméně tři hodiny po aplikaci gelu je zakázáno sprchování a koupání.

Ženy

Bezpečnost a účinnost u žen nebyla stanovena v důsledku nedostatku klinických údajů. Kaposiho sarkom související s AIDS je u žen vzácný.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost Panretinu u dětí ve věku do 18 let nebyla stanovena.

Nejsou dostupné žádné údaje.

Panretin není schválen pro použití u dětí a dospívajících ve věku do 18 let.

Podávání Panretin dětem do 18 let se vzhledem k chybějícím údajům o bezpečnosti a účinnosti nedoporučuje.

Starší muži

Neexistují žádná zvláštní doporučení pro použití přípravku u starších pacientů (nad 65 let). Kaposiho sarkom související s AIDS je u této části populace vzácný.

Pacienti s poruchou funkce ledvin nebo jater

Nejsou k dispozici žádné údaje o použití přípravku Panretin gel u pacientů s nedostatečností ledvin nebo s onemocněním jater. Podle farmakokinetických studií byly rozmezí a četnost detekce měřitelných koncentrací kyseliny 9-*cis*-retinové v plazmě pacientů s KS po aplikaci tohoto přípravku srovnatelné s rozmezím a četností detekce měřitelných plazmatických koncentrací kyseliny 9-*cis*-retinové přirozeně se vyskytující v krevním oběhu u neléčených jedinců (viz bod 5.2). Teoreticky není nutno u pacientů s ledvinovou nedostatečností či s onemocněním jater nijak upravovat dávku, tyto pacienty je však nutno pečlivě sledovat, a pokud se u nich projeví známky nežádoucích účinků, léčbu omezit nebo zastavit.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na retinoidy obecně, na léčivou látku alitretinoin nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Těhotenství nebo kojení (viz bod 4.6).
- Ženy plánující těhotenství.
- Léčba léze KS v těsné blízkosti jiných kožních defektů.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Byla zjištěna souvislost mezi retinoidy jakožto třídou látek a fotosenzitivitou. Klinické studie neuváděly zprávy o fotosenzitivitě související s používáním Panretin gelu. Přesto musí být pacienti varováni, aby omezili na minimum vystavení ošetřených partií slunečnímu záření nebo jiným zdrojům ultrafialového (UV) světla (viz bod 5.3.).

Doporučuje se, aby denní příjem vitamínu A nepřekročil hodnotu doporučené denní dávky.

Alitretinoin může poškodit plod. Ženy ve fertilním věku musí během léčby Panretin gelem (viz bod 4.6) a po dobu jednoho měsíce po skončení léčby používat spolehlivou formu antikoncepce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Na léze KS, které jsou léčeny přípravkem Panretin, se nemají používat jiné lokální přípravky. Mezi aplikacemi Panretinu lze použít minerální olej, aby pomohl předcházet přílišné suchosti nebo svědění. Minerální olej však nemá být aplikován alespoň dvě hodiny před nebo po aplikaci Panretinu.

Pacientům se nedoporučuje aplikovat Panretin gel současně s výrobky obsahujícími *N,N*-diethyl-*m*-toluamid (DEET), který je běžnou složkou prostředků k odpuzování hmyzu. Toxikologické studie na zvířatech prokázaly zvýšenou toxicitu DEET, když byl DEET zahrnutý do složení přípravku.

Rozsah a četnost detekce měřitelných koncentrací kyseliny 9-*cis*-retinové v plazmě pacientů s KS, kterým byl aplikován tento léčivý přípravek až na 64 lézí, byly srovnatelné s příslušnými hodnotami u neléčených pacientů. Proto je pravděpodobnost lékových interakcí s celkově podávanými přípravky nízká.

Ve studiích, kde bylo jako kontrola použito vehikulum, nebyly zjištěny žádné klinické důkazy lékové interakce s celkově podávanými antiretrovirálními preparáty včetně inhibitorů proteáz, makrolidovými antibiotiky a azolovými antifungálními látkami. Přestože o tom nejsou k dispozici žádné údaje, je možné, že společné podávání léků indukujících izoenzymy CYP může snižovat hladiny alitretinoinu v oběhu s možností negativního vlivu na účinnost Panretin gelu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí během léčby a ještě jeden měsíc po ukončení terapie používat účinnou antikoncepci.

Muži používající Panretin mají přijmout taková opatření, která zajistí, že jejich partnerky neotěhotní.

Těhotenství

V souvislosti s perorálně podávanými retinoidy byl zjištěn výskyt vrozených vad. Při použití v souladu s preskripčními informacemi se předpokládá, že u lokálně aplikovaných retinoidů je vzhledem k minimální dermální absorpci systémová expozice obecně nízká. I přesto se ale mohou vyskytnout individuální faktory (např. poškození kožní bariéry, nadměrné používání), které přispívají ke zvýšené systémové expozici.

Pokusy s laboratorními králíky ukázaly, že alitretinoin je teratogenní v dávce způsobující plazmatickou koncentraci této látky 60x vyšší, než je pozorovaná koncentrace v plazmě u pacientů mužského pohlaví s KS po lokální aplikaci gelu. Není však dosud jasné, do jaké míry lokální léčba přípravkem Panretin gel zvýší obsah kyseliny 9-*cis* retinové v plazmě u žen s KS oproti přirozeně se vyskytující hladině; proto je Panretin kontraindikován (viz bod 4.3) v těhotenství nebo u žen plánujících těhotenství. Pokud se přípravek používá během těhotenství nebo pokud pacientka během používání tohoto přípravku otěhotní, je třeba léčbu ukončit.

Kojení

Není známo, zda se tento léčivý přípravek vylučuje do lidského mateřského mléka. Na základě plazmatických koncentrací stanovených u pacientů znamená pravděpodobně koncentrace kyseliny 9-*cis*-retinové v mléce jen malé riziko ohrožení kojence. Nicméně kvůli možnému nežádoucímu působení přípravku Panretin gel u kojených dětí musí matka přerušit kojení předtím, než tento přípravek začne používat, a během doby používání tohoto přípravku nesmí začít kojit.

Je nutno vyloučit možnost kontaktu pokožky novorozence s místy čerstvě ošetřenými Panretin gelem. Doporučuje se, aby HIV-pozitivní matky své děti nekojily, aby se vyloučilo riziko přenosu viru mateřským mlékem.

Fertilita

Žádné specifické studie fertility nebyly u mužů ani u žen provedeny. Nicméně alitretinoin je teratogenní, tudíž muži i ženy mají přijmout adekvátní opatření vedoucí k zabránění otěhotnění.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Panretin gel je určen k vnějšímu použití a není pravděpodobné, že by měl vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky spojené s použitím Panretin gelu u KS souvisejícího s AIDS se projevují téměř výhradně v místě aplikace. Dermální toxicita obvykle začíná erytémem, který se při pokračujícím použití Panretin gelu může zvětšit za současného vzniku otoku. Dermální toxicita může být příčinou omezující léčbu; mezi její projevy může patřit intenzivní zčervenání, otok a tvoření puchýřků. Při aplikaci Panretin gelu se u 69,1 % pacientů projeví nežádoucí účinky léku v místě aplikace.

V průběhu klinických studií byly u pacientů s KS hlášeny následující nežádoucí účinky v místě aplikace, které souvisely s tímto lékem a které jsou uvedeny v tabulce 3. Nežádoucí účinky jsou na základě frekvence výskytu klasifikovány jako velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) a méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$). Nežádoucí účinky zahrnují doslovný popis v závorkách.

V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 3 Nežádoucí účinky hlášené u pacientů v klinických studiích

Třída orgánových systémů (terminologie dle MedDRA)	Velmi časté	Časté	Méně časté
Poruchy krve a lymfatického systému			lymfadenopatie
Poruchy nervového systému		parestezie (píchání, mravenčení)	
Cévní poruchy		hemoragie (krvácení v lézích nebo kolem nich), edém (edém, otok, zánět), periferní edém	zánět žil, cévní poruchy
Poruchy kůže a podkožní tkáň	kožní defekty (praskání, tvoření strupů, tvoření krust, exkoriace, prosakování, mokvání), vyrážky (erytém, zčervenání, tvoření šupin, podráždění, dermatitida), pruritus (svědění, pruritus)	kožní ulcerace, serózní mokvání, exfoliativní dermatitida (tvoření šupin, olupování, deskvamace, exfoliace), diskolorace kůže (zhnědnutí, hyperpigmentace okolí, zblednutí), suchost pokožky	celulitida, vezikulobulózní exantém, makulopapulózní exantém, alergická reakce
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	bolest (pálení, bolest, bolestivost)		infekce včetně bakteriální infekce

Bezpečnost Panretin gelu byla vyhodnocena v klinických studiích na více než 469 pacientech s KS souvisejícím s AIDS, z nichž 439 bylo léčeno alitretinoinem v koncentraci 0,1 %.

Výskyt exantému, kožní defekty, kožní ulcerace, bolestí a vředů souvisejících s tímto lékem byl vyšší u pacientů, kteří si aplikovali Panretin gel čtyřikrát denně, než u těch, kteří si jej aplikovali méně často. Nicméně výskyt jiných stejně častých nežádoucích účinků souvisejících s tímto lékem, jako je pruritus, edém, exfoliativní dermatitida, a suchost pokožky, nevykazoval vzrůstající tendenci úměrnou četnosti aplikace.

Výskyt mírné až střední formy exantému (ve všech případech bez ohledu na kauzalitu) byl menší u pacientů léčených po dobu kratší než 16 týdnů než u těch, kteří byli léčeni 16 týdnů nebo déle (mírná forma 33% versus 63 %; střední forma 29% versus 43 %). Výskyt závažné formy kožního exantému byl nezávislý na trvání léčby (10 % v obou případech).

Lokální kožní toxicita související s léčbou Panretin gelem obecně vymizela po úpravě nebo přerušení léčby (viz bod 4.2).

Byly hlášeny pouze dva případy závažného nežádoucího účinku (sepsa a celulitida u stejného pacienta).

Nežádoucí účinky pozorované u přípravku Panretin gel jsou podobné jako u jiných lokálních retinoidů. Je nepravděpodobné, že nežádoucí celkové vedlejší účinky spojené s perorálním podáváním retinoidů budou pozorovány i v souvislosti s použitím Panretin gelu, protože rozmezí a četnost detekce měřitelných koncentrací kyseliny 9-*cis*-retinové v plazmě po aplikaci tohoto přípravku byly srovnatelné s rozmezím a četností detekce měřitelných plazmatických koncentrací kyseliny 9-*cis*-retinové přirozeně se vyskytující v krevním oběhu u neléčených jedinců.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Nebyl hlášen žádný případ předávkování.

Celková toxicita po akutním předávkování při lokální aplikaci Panretin gelu je nepravděpodobná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: jiná cytostatika, ATC kód: LO1XX22

Ačkoli se předpokládá, že molekulární působení alitretinoinu je zprostředkováno interakcí s retinoidovými receptory, přesný mechanismus účinku tohoto přípravku při lokální léčbě kožních lézí KS souvisejícího s AIDS není znám. Alitretinoin (kyselina 9-*cis*-retinová), přirozený endogenní hormon příbuzný vitamínu A, se váže na všechny známé intracelulární podtypy retinoidových receptorů (RAR α , RAR β , RAR γ , RXR α , RXR β , RXR γ) a aktivuje je. Jakmile jsou tyto receptory aktivovány, fungují jako ligandově závislé transkripční faktory, které regulují expresi specifických genů. Regulace exprese genů alitretinoinem řídí proces buněčné diferenciaci a proliferaci normálních i neoplastických buněk. Účinnost Panretin gelu při léčbě lézí KS může souviset se zjištěnou schopností alitretinoinu inhibovat růst KS buněk *in vitro*.

Lze očekávat, že Panretin gel bude mít pouze lokální terapeutické účinky a nebude hrát žádnou roli v prevenci nebo léčbě viscerálního KS.

Data o použití Panretin gelu při léčbě indexovaných kožních lézí u KS poskytly dvě kontrolované, multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené studie fáze III, prováděné v paralelních skupinách (tabulka 4). K vyhodnocení míry odpovědi pacienta byla použita kritéria Skupiny pro klinické zkoušky AIDS (ACTG – AIDS Clinical Trials Group) pro odpověď léze u KS. Studie č. 1 zahrnovala otevřenou fázi, ve které pacienti sami rozhodovali o svém přihlášení. Po studii č. 2 následovala otevřená studie (studie 2a), do které byli zahrnuti pouze pacienti, kteří si zvolili pokračování po studii č. 2.

Tabulka 4 Nejlepší odpověď podle kritérií ACTG pro fázi s vehikulem jako kontrolou

	Studie č. 1 (TID, QID) ¹		Studie č. 2 (BD) ²	
	Panretin N= 134	Vehikulum N=134	Panretin N=62	Vehikulum N=72
Kompletní klinická odpověď (CCR) %	0,7	0,0	1,6	0,0
Částečná odpověď (PR) %	34,3	17,9	35,5	6,9
Stabilní nemoc %	50,0	59,0	43,5	58,3
Progresivní nemoc %	14,9	23,1	19,4	34,7
Celková odpověď %	35,1	17,9 p=0,002	37,1	6,9 p= 0,00003

1. Protokolem stanovené dávkovací schéma byla aplikace třikrát denně (TID) zvyšující se po dvou týdnech na čtyřikrát denně (QID), s úpravami směrem dolů kvůli toxicitě.
2. Protokolem stanovené dávkovací schéma byla aplikace pouze dvakrát denně (BD), s úpravami směrem dolů kvůli toxicitě.

V otevřené fázi studie č. 1 (N = 184) stoupla míra celkové odpovědi na 66,7 %. Ve studii č. 2a (N = 99) stoupla míra celkové odpovědi na 56,1 %.

Ve studii č. 1 došlo u 36 (33 %) ze 110 pacientů s pozitivní odpovědí k recidivě, přičemž všichni kromě čtyř pacientů byli stále ještě v aktivní léčbě. Procenta odpovědi byla analyzována jak vzhledem k pacientům jakožto analyzovaným jednotkám, tak i vzhledem k lézím. Tabulka 5 uvádí procenta odpovědi jednotlivých lézí u pacientů ošetřovaných Panretin gelem ve studiích fáze III.

Tabulka 5 Odpovědi indexovaných/indikačních lézí¹ u pacientů během prvních 12 týdnů studie v počáteční fázi zaslepeného pokusu

	Pacienti s daným počtem odpovědi indexovaných/indikačních lézí (CCR nebo PR)			
	Studie č. 1		Studie č. 2	
	Panretin (N=134)	Vehikulum (N=134)	Panretin (N=62)	Vehikulum (N=72)
Počet kladně odpovídajících lézí ²⁻³	N % ⁴	N % ⁴	N % ⁴	N % ⁴
Alespoň jedna	73 (54,5 %)	42 (31,3 %)	33 (53,2 %)	21 (29,2 %)
Alespoň čtyři	27 (20,1 %)	8 (6,0 %)	8 (12,9 %)	2 (2,8 %)

1. Studie č. 1, 6 indexovaných lézí; Studie č. 2, až 8 indexovaných lézí.
2. Odpověď každé z indexovaných lézí byla vyhodnocována individuálně.
3. Léze odpovídající během prvních 12 týdnů ve studii, v počáteční fázi zaslepeného pokusu, potvrzené v průběhu alespoň čtyř týdnů studie (u některých lézí ve Studii č. 1 mohlo dojít k potvrzení odpovědi po 12 týdnech).
4. Procenta vypočtená jako počet pacientů s odpovídající lézí dělený celkovým počtem pacientů v počáteční fázi zaslepeného pokusu.

V jednom pokusu se u 29 % lézí, u kterých bylo v průběhu prvních 12 týdnů léčby dosaženo částečné odpovědi (PR – partial response), ale nebylo dosaženo klinické kompletní odpovědi (CCR – clinical complete response), vyvinula CCR během pokračování léčby po dobu delší než 12 týdnů.

Extrapolovaná doba potřebná k tomu, aby léze, které spadaly do částečných odpovědí (PR), dosáhly později kompletní klinické odpovědi (CCR), činila 168 dní. Doporučuje se, aby byl Panretin gel během počátečního období léčby aplikován po dobu až 12 týdnů. U lézí, které během této doby odpověděly na léčbu, může aplikace pokračovat za předpokladu, že se odpověď zlepšuje nebo se

udržuje a že je přípravek nadále tolerován. Dojde-li ke kompletní odpovědi léze, nemá již být na odpovídající lézi Panretin gel dále aplikován.

O účinnosti Panretin gelu, je-li aplikován na komplikované léze (např. při výskytu lymfedému), nejsou žádné údaje.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

V průběhu klinických studií byly u pacientů s kožními lézemi KS, souvisejícího s AIDS, vyhodnocovány koncentrace kyseliny 9-*cis*-retinové v plazmě po opakované aplikaci Panretin gelu několikrát denně po dobu až 60 týdnů. Podmnožina těchto pacientů byla sledována v průběhu léčby až 64 lézí (rozsah 4-64 lézí, medián 11,5 lézí) po dobu až 44 týdnů (rozsah 2-44 týdnů, medián 15 týdnů). V posledně jmenované podmnožině pacientů byly rozmezí a četnost detekce měřitelných koncentrací kyseliny 9-*cis*-retinové v plazmě pacientů s KS po aplikaci tohoto léčivého přípravku srovnatelné s rozmezím a četností detekce měřitelných plazmatických koncentrací kyseliny 9-*cis*-retinové, která se přirozeně vyskytuje v krevním oběhu u neléčených jedinců.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxikologie

Ve 28denní studii dermální toxicity byly potkanům aplikovány tři dávky alitretinoinu (0,01 %, 0,05 % nebo 0,5 %) v gelovém přípravku pro lokální použití. V místě aplikace byly pozorovány tyto účinky: zarudnutí, ztlustění pokožky, odlupování a uvolňování stratum corneum. Vyhodnocení z hlediska klinické patologie, provedené 29. dne, ukázalo u potkanů ošetřených 0,5% gelem alitretinoinu významné nárůsty absolutního počtu polymorfonukleárních leukocytů, počtu monocytů, procenta monocytů a snížení procenta lymfocytů v diferenciálním počtu leukocytů. Po 28denní léčbě ukázalo vyhodnocení z hlediska klinické biochemie biologicky relevantní významný nárůst průměrných hodnot BUN a alkalické fosfatázy u samic. Hodnoty LDL v séru byly 29. dne zvýšené ve skupinách samců i samic. Za 14 dní nebyly pozorovány žádné biologicky relevantní hematologické odchylky ani odchylky v chemickém složení séra. Pozorovaný nárůst rozdílů v poměru průměrné hmotnosti srdce k finální tělesné hmotnosti byl připisován hlavně rozdílům v konečných tělesných hmotnostech. Po léčbě 0,5% gelem alitretinoinu byly jeho průměrné koncentrace v plazmě potkaních samic obecně pod mezí kvantitativního stanovení (5 nmol) a průměrné koncentrace v plazmě potkaních samců dosahovaly kolem 200 nmol. Na rozdíl od těchto zjištění u potkanů, koncentrace kyseliny 9-*cis*-retinové v plazmě pacientů s KS, kterým byl aplikován Panretin gel, nikdy nepřesáhly hodnotu 0,638 ng/ml (2,13 nmol). Tato úroveň je zhruba 1/100 průměrné koncentrace naměřené u potkaních samic.

Genotoxicita

Genotoxický potenciál alitretinoinu byl zkoumán pomocí Amesova testu, *in vivo* mikronukleového testu na myších, testu na chromozomální aberace lidských lymfocytů a testu mutace CHO buněk. Tento přípravek nebyl genotoxický.

Karcinogeneze, mutagenese, poškození fertility

Studie stanovující kancerogenní potenciál alitretinoinu nebyly prováděny. Mutagenní potenciál alitretinoinu však vyhodnocen byl a výsledky Amesova testu, *in vivo* mikronukleového testu na myších, testu na chromozomální aberace lidských lymfocytů a testu mutace CHO buněk byly negativní.

Teratogenita

Ve studii vytyčující perorální dávky, která byla provedena na králících, indukoval alitretinoin makroskopické malformace v dávce 35krát vyšší, než je lokální dávka u lidí. Tato dávka se u králíků projevila plazmatickými koncentracemi více než 60krát vyššími než nejvyšší pozorovaná plazmatická

koncentrace u pacientů s KS po lokální aplikaci Panretin gelu. Byly-li králíkům perorálně podány dávky 12krát vyšší než humánní lokální dávka (což vyústilo v plazmatické koncentrace více než 60krát vyšší než nejvyšší plazmatické koncentrace, pozorované u pacientů s KS po lokální aplikaci gelu), nebyly pozorovány žádné makroskopické malformace. Byla však pozorována zvýšená míra srostlých částí kosti hrudní.

Fototoxicita

Fototoxický potenciál alitretinoinu byl odhadnut na základě jeho chemických vlastností a dat ze souboru testů *in vitro*. Výsledky naznačují, že alitretinoin absorbuje světlo v UV oblasti a podléhá fotodegradaci na jiné izomery (převážně na kyselinu all-*trans*-retinovou). Ukázalo se, že alitretinoin má na základě vazeb na histidin a fotoprotein slabý dráždivý potenciál při působení světla. Ve zkouškách buněčné aktivity *in vitro* vykázal alitretinoin slabý fototoxický potenciál.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Ethanol
Makrogol 400
Hyprolóza
Butylhydroxytoluen

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky. Je nutno vyvarovat se používání jiných lokálních přípravků na ošetřovaných lézích KS. Panretin gel nesmí být používán současně s výrobky obsahujícími DEET.

6.3 Doba použitelnosti

V neotevřeném obalu: 3 roky.

Po otevření a během používání: Každá nespotřebovaná tuba má být 90 dnů od prvního otevření zlikvidována.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Uchovávejte v dobře uzavřeném obalu.

Po otevření se tuba po aplikaci musí znovu uzavřít uzávěrem a dobře utáhnout tak, aby do ní nemohl pronikat vzduch. Tuby Panretin gelu, které již byly otevřeny, uchovávejte při teplotě do 25 °C a chraňte před silným světlem a před teplem (např. před přímým slunečním zářením).

6.5 Druh obalu a obsah balení

Panretin gel je dodáván ve vícedávkové hliníkové tubě s obsahem 60 g, potažené na vnitřní straně epoxidovou pryskyřicí.

Krabička obsahuje jednu tubu gelu.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Panretin gel obsahuje alkohol; chraňte jej před otevřeným ohněm.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Německo
E-mail: medinfo_de@eisai.net

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/00/149/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 11. října 2000
Datum posledního prodloužení registrace: 27. září 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

Léčivý přípravek již není registrován

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUSTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY REGISTRACE**
- C. ZVLÁŠTNÍ POVINNOSTI DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Léčivý přípravek již není registrován

A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

Eisai Manufacturing Limited
European Knowledge Centre
Mosquito Way
Hatfield
Hertfordshire
AL10 9SN
Velká Británie

Nebo

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Německo

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže

B PODMÍNKY REGISTRACE

- **PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ, KLADENÉ NA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

- **PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Neplatňuje se.

- **DALŠÍ PODMÍNKY**

Neplatňuje se.

C. ZVLÁŠTNÍ POVINNOSTI DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Neplatňuje se.

PŘÍLOHA III

OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Léčivý přípravek již není registrován

A. OZNAČENÍ NA OBALU

Léčivý přípravek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU

TEXT NA VNĚJŠÍM OBALU A TEXT NA ŠTÍTKU TUBY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Panretin 0,1% gel
alitretinoinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jeden gram gelu obsahuje alitretinoinum 1 mg (0,1 %).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje též ethanol, makrogol 400, hyprolózu, butylhydroxytoluen.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Gel, 60 g

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Kožní podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Není určeno k aplikaci do očí ani na sliznice.
Obsahuje alkohol; chraňte před otevřeným ohněm.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.
Uchovávejte v dobře uzavřené obalu.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/00/149/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Panretin gel 0,1%

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

Léčivý přípravek již není registrován

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Panretin 0,1% gel alitretinoinum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Panretin a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Panretin používat
3. Jak se Panretin používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Panretin uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Panretin a k čemu se používá

Panretin patří do skupiny léčiv, které jsou příbuzné s vitamínem A a nazývají se retinoidy.

Panretin se používá u pacientů s Kaposiho sarkomem (KS) souvisejícím s AIDS a je určen k léčbě lézí KS v těchto případech:

- léze jsou pouze na pokožce
- léze nereagují na léčbu HIV, kterou podstupujete
- pokožka ani léze nejsou porušeny
- pokožka v okolí léze není otoklá
- Váš lékař usoudí, že jiná léčba pro Vás není vhodná.

Panretin neléčí KS uvnitř těla.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Panretin používat

Nepoužívejte Panretin

- jestliže jste alergický(á) na alitretinoin nebo na podobné léky obsahující retinoidy
- jestliže jste alergický(á) na kteroukoliv další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6);
- jestliže jste těhotná;
- jestliže plánujete těhotenství,
- jestliže kojíte;
- na KS léze v blízkosti jiného kožního onemocnění.

Zvláštní opatření při použití Panretinu je zapotřebí

- Panretin není schválen pro použití u dětí a dospívajících ve věku do 18 let
- Gel nenanášejte na citlivá místa svého těla, jako jsou oči, nosní dírky, ústa, rty, pochva, žalud penisu, konečník a řitní otvor.
- Gel nenanášejte na zdravou pokožku kolem KS léze. Panretin může způsobovat nežádoucí podráždění nebo zčervenání zdravé pokožky.

- Používáte-li Panretin, nepoužívejte prostředky na odpuzování hmyzu ani jiné prostředky obsahující DEET (*N,N*-diethyl-*m*-toluamid).
- Léčené místo se nesmí vystavovat dlouhodobému působení slunečního záření ani jiných zdrojů ultrafialového (UV) záření (jako je například solárium).
- Mezi aplikacemi Panretinu je možné použít minerální olej, aby pomohl předcházet přílišné suchosti nebo svědění. Minerální olej však nesmí být aplikován dříve než dvě hodiny před nebo po aplikaci Panretinu.
- Ženy v plodném věku musí během doby používání Panretinu a jeden měsíc poté používat účinnou antikoncepci.

Další léčivé přípravky a Panretin

Na léčení KS lézí nepoužívejte žádné jiné přípravky; nepoužívejte prostředky k odpuzování hmyzu.

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a), a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Přípravek Panretin s jídlem a pitím

Nedoporučuje se přijímat v potravě více vitamínu A, než je množství, které Vám doporučí lékař.

Těhotenství

NEPOUŽÍVEJTE Panretin pokud jste těhotná nebo pokud plánujete otěhotnět. Váš lékař Vám poskytne více informací.

Kojení

V době, kdy používáte Panretin, nekojte své dítě. Dávejte pozor, aby se pokožka Vašeho dítěte nedotkla těch míst na Vaší kůži, která jsou čerstvě ošetřena Panretinem.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů:

Není pravděpodobné, že by Panretin ovlivnil Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

3. Jak se Panretin používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Při prvním otevření použijte k propíchnutí ochranné fólie ostrý konec uzávěru.

Jak se Panretin aplikuje: pouze ke kožnímu podání.

Zpočátku aplikujte Panretin dvakrát denně: jednou ráno a jednou večer. Potom Váš lékař na základě Vaší odpovědi na léčbu KS a případných nežádoucích účinků rozhodne, jak často máte gel aplikovat.

Panretin naneste na místa postižená KS čistým prstem. Naneste dostatečnou vrstvu gelu na celý povrch všech míst, které chcete ošetřit. Gel není nutno do postižených míst vtírat. Gel se nesmí nanášet na zdravou pokožku kolem postiženého místa. Pečlivé nanesení gelu pouze na plochu s KS napomůže zmírnit podráždění a zčervenání, která se mohou vyskytnout. Po správné aplikaci bude na povrchu postiženého místa viditelné určité množství gelu.

- Okamžitě po nanesení gelu otřete papírovým kapesníkem prst/y, kterým/i jste nanášel(a) gel; otřete také zdravou kůži, která je případně potřísněna gelem. Umyjte si ruce vodou a mýdlem a otřete zdravou kůži potřísněnou gelem.
- Nechte gel tři až pět minut zaschnout, a pak teprve léčenou plochu zakryjte volným oblečením. Léčené léze nezakrývejte obvazy ani náplastmi.
- Při koupání nebo sprchování používejte jemné mýdlo.
- Jestliže máte pocit, že účinek Panretinu je příliš silný nebo příliš slabý, řekněte to svému lékaři nebo lékárníkovi.
- Nejméně tři hodiny po aplikaci gelu se nesmíte sprchovat a koupat.

- Léčená místa neškrábejte.
- Panretin obsahuje alkohol. Chraňte před otevřeným ohněm.

O době trvání Vaší léčby Vás bude informovat Váš lékař.

- Nenechte se odradit, pokud nezaznamenáte okamžité zlepšení.
- Může trvat až 12 týdnů, než se zlepšení projeví.
- Neukončujte léčbu při prvních známkách zlepšení.
- Pokud se u Vás objeví nežádoucí účinky na kůži, budete možná muset snížit počet aplikací za den nebo na krátkou dobu přestat Panretin používat. Je důležité, abyste se poradili s lékařem, který Vám sdělí, jak postupovat.

Jestliže jste použil(a) více Panretinu, než jste měl(a):

Nejsou k dispozici žádné zkušenosti s předávkováním Panretinu.

Jestliže jste zapomněl(a) použít Panretin:

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Další dávku aplikujte v obvyklou dobu.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i Panretin nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Výskyt nežádoucích účinků je nejpravděpodobnější v místě aplikace Panretinu a obvykle začíná zčervenáním. Při pokračující aplikaci Panretinu může intenzita zčervenání a podráždění narůstat a může se objevit otok v místě aplikace. Pokud Vás nežádoucí účinky budou příliš obtěžovat a objeví se intenzivní zčervenání a podráždění, vyrážka, otok nebo bolest, budete muset požádat svého lékaře, aby Vám poradil, jak dávku Vašeho léku upravit. Většina pacientů je schopna pokračovat v léčbě Panretinem po změně počtu aplikací za den. Někdy je nutné léčbu přerušit; Váš lékař Vám poskytne související informace.

Na pokožce léčené Panretinem byly pozorovány následující nežádoucí účinky:

Velmi časté (které se mohou objevit u více než 1 z 10 léčených pacientů):

vyrážka, olupování, podráždění, zčervenání;
popraskání, tvoření strupů a krust, prosakování, mokrání;
bolest, pálení, bolestivost;
svědění.

Časté (které se mohou objevit u méně než 1 z 10, ale u více než 1 ze 100 léčených pacientů):

tvoření šupin, olupování, suchá pokožka;
otok, zánět;
píchání, mravenčení;
krváčení;
změna barvy pokožky;
kožní vřed.

Méně časté (které se mohou objevit u méně než 1 z 100, ale u více než 1 ze 1000 léčených pacientů):

infekce;
alergické reakce;
otok lymfatických uzlin;
bledá pokožka.

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v **Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak Panretin uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na sváru tuby.

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Uchovávejte v dobře uzavřeném obalu. Po každém použití tubu pevně uzavřete uzávěrem.

Po otevření použijte do 90 dní.

Otvor tuby Panretinu je opatřen ochrannou kovovou fólií. Pokud byla tato fólie propíchnuta nebo při prvním otevření tuby není viditelná, **NEPOUŽÍVEJTE** přípravek a vraťte jej do lékárny, kde Vám byl vydán.

Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte likvidovat přípravky, které již nepotřebujete. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Panretin obsahuje

- Léčivou látkou je alitretinoinum, jeden gram gelu obsahuje alitretinoinum 1 mg.
- Dalšími složkami jsou ethanol, makrogol 400, hyprolóza a butylhydroxytoluen.

Jak Panretin vypadá a co obsahuje toto balení

Panretin je čirý gel žluté barvy a je dodáván ve vícedávkové hliníkové tubě o obsahu 60 g, potažené na vnitřní straně epoxidovou pryskyřicí.

Krabička obsahuje jednu tubu gelu.

Držitel rozhodnutí o registraci

Eisai GmbH

Lyoner Straße 36

60528 Frankfurt am Main

Německo

E-mail: medinfo_de@eisai.net

Výrobce

Eisai Manufacturing Limited

Mosquito Way

Hatfield

Hertfordshire

AL10 9SN

Velká Británie

Nebo

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

België/Belgique/Belgien

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

България

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

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)

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)

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)

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)

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Tato příbalová informace byla naposledy schválena

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Léčivý přípravek již není registrován