

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Panretin 0,1 % gel

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 g gel indeholder 1 mg alitretinoin (0,1%).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Gel

Klar, gul gel

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Panretin gel er indiceret til lokal behandling af kutane læsioner hos patienter med AIDS-relateret Kaposi sarkom (KS), når:

- læsionerne ikke er ulcererede eller lymfödematøse
- behandling af visceralt KS ikke er påkrævet
- læsionerne ikke responderer på systemisk, antiretroviral behandling
- røntgenterapi eller kemoterapi ikke er hensigtsmæssig

4.2 Dosering og administration

Dosering

Panretin-behandling må kun påbegyndes og vedligeholdes af speciallæger, der har erfaring med behandlingen af patienter med KS.

Mænd

Patienterne skal påsmøre Panretin på kutane KS-læsioner ved brug af tilstrækkeligt gel til at dække hver enkelt læsion med et rigeligt lag.

Applikationshyppighed

Patienterne skal indledningsvis påsmøre Panretin 2 gange dagligt på kutane KS-læsioner.

Applikationshyppigheden kan øges trinvis til 3 eller 4 gange dagligt i overensstemmelse med individuel læsionstolerance, idet der skal gå mindst 2 uger mellem dosisforhøjelser.

Applikationshyppigheden skal tilpasses til hver enkelt læsion for sig. Hvis der forekommer toksicitet på applikationsstedet, kan applikationshyppigheden reduceres som beskrevet nedenfor. Der findes ikke data for effekten af Panretin påført mindre hyppigt end 2 gange dagligt.

Lokal hudirritation kan gradueres ifølge fempunktsskalaen vist i Tabel 1. Retningslinier for behandlingsjusteringer nødvendiggjort af lokal, behandlingsrelateret hudtoksicitet er specificeret i Tabel 2.

Tabel 1 Graduering af lokal hudirritation

GRAD	DEFINITION AF KLINISKE SYMPTOMER
0 = Ingen reaktion	Ingen
1 = Mild	Tydelig lyserød til rød farvetegning
2 = Moderat	Øget rødme, muligt ødem
3 = Svær	Meget rødt, med ødem, med eller uden vesikeldannelse
4 = Meget svær	Dybt rødt, hævelse og ødem med eller uden tegn til dannelse af bullae og nekrose

Tabel 2 Retningslinier for justering for behandlingsbegrænsende toksicitet

LOKAL HUDIRRITATION (Gradueret iflg. Tabel 1)	BEHANDLINGSJUSTERINGER
Grad 0, 1 eller 2	Ingen handling påkrævet, bortset fra fortsat kontrol.
Grad 3	Behandlingshyppigheden for den pågældende læsion skal reduceres eller indstilles. Når hudirritationen forbedres til Grad 0 eller 1, må behandlingen genoptages med 2 gange dagligt stigende hver anden uge afhængig af, hvordan den tåles.
Grad 4	Som for Grad 3-irritation. Behandlingen må dog ikke genoptages, hvis Grad 4-toksicitet er fremkommet ved en applikationshyppighed på mindre end 2 gange dagligt.

Applikationsvarighed

Det anbefales, at påsmøre Panretin på læsionerne i en initial periode på op til 12 uger. Behandling af læsioner, som ikke har vist tilbagegang i størrelse og/eller højde senest uge 12, skal seponeres.

For de læsioner, som har vist tilbagegang i højde og/eller størrelse senest uge 12, kan applikationerne fortsættes forudsat at der stadig sker forbedring eller i det mindste vedligeholdelse af reaktionen, og at produktet fortsat tåles.

Behandling af en hvilken som helst læsion, der er svundet helt ved klinisk vurdering, skal seponeres.

Sikkerhedsforanstaltninger, der skal tages før håndtering og administration af lægemidlet

Patienterne skal vaske hænder før og efter påsmøringer; det er ikke nødvendigt at bruge handsker.

Gelen skal have lov til at tørre i 3-5 minutter før tildækning med tøj. Okklusive bandager skal undgås.

Der skal udvises omhu for at undgå at påsmøre gelen på normal hud rundt om læsionerne.

Gelen må ikke påsmøres på eller nær ved øjne eller på kroppens mukøse overflader.

Brusebadning, karbadning eller svømning skal undgås i mindst 3 timer efter enhver påsmøring.

Kvinder

Sikkerhed og effekt hos kvinder er ikke fastslået, da mængden af kliniske data er utilstrækkelig. AIDS-relateret Kaposi sarkom er sjældent hos kvinder.

Pædiatrisk population

Panretin gels sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er ikke klarlagt.

Der foreligger ingen data.

Panretin er ikke godkendt til brug til børn og unge under 18 år.

Ældre mænd

Der er ingen specifikke anbefalinger for anvendelse hos ældre mænd (over 65 år).

AIDS-relateret Kaposi sarkom er sjældent i denne population.

Patienter med nyre- eller leverinsufficiens

Der findes ingen data angående anvendelse af Panretin gel hos patienter med nyreinsufficiens eller leversygdom. Farmakokinetiske undersøgelser viser, at mængden og påvisningsfrekvensen af kvantificerbare plasmakoncentrationer af 9-*cis*-retinsyre hos patienter med KS efter applikation af lægemidlet var sammenlignelige med mængden og påvisningsfrekvensen af kvantificerbare plasmakoncentrationer af naturligt forekommende 9-*cis*-retinsyre i blodbanen hos ubehandlede personer (se pkt. 5.2). Teoretisk er dosisjustering ikke nødvendig hos patienter med nyreinsufficiens eller leversygdom, men disse patienter skal kontrolleres tæt og behandlingshyppigheden reduceres, eller behandlingen seponeres, hvis de får uønskede virkninger.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for retinoider i almindelighed, over for det aktive stof alitretinoin eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Graviditet og amning (se pkt. 4.6).
- Kvinder, som planlægger en graviditet.
- Behandling af KS-læsioner i umiddelbar nærhed af andre hudsygdomme.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Retinoider er som gruppe blevet forbundet med fotosensibilitet. Der var ingen rapporter om fotosensibilitet i forbindelse med anvendelsen af Panretin gel i de kliniske undersøgelser. Patienterne skal dog tilrådes at udsætte behandlede områder mindst muligt for sollys eller andet ultraviolet (UV) lys (se pkt. 5.3).

Det anbefales, at den daglige indtagelse af vitamin A i kosten ikke overstiger værdien for Anbefalet Daglig Dosis.

Alitretinoin kan forårsage fosterskade. Kvinder i den fødedygtige alder skal anvende en pålidelig form for kontraception under behandling med Panretin gel (se pkt. 4.6) og indtil 1 måned efter behandlingsophør.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Brugen af andre produkter til lokal behandling på Panretin-behandlede KS-læsioner bør undgås. Mineralsk olie må anvendes mellem applikationer af Panretin for at medvirke til forebyggelse af udtalt tørhed eller kløe. Dog må mineralsk olie ikke påsmøres mindre end 2 timer før eller efter applikation af Panretin.

Det kan ikke anbefales patienter at påsmøre Panretin gel samtidig med produkter, som indeholder *N,N*-diethyl-*m*-toluamid (DEET), en almindelig bestanddel i insektsafvisende produkter. Dyretoksikologiske undersøgelser viste øget DEET-toksicitet, når DEET var inkluderet som en del af formuleringen.

Mængden og påvisningsfrekvensen af kvantificerbare plasmakoncentrationer af 9-*cis*-retinsyre hos patienter med KS, der påsmurte lægemidlet på op til 64 læsioner, var sammenlignelig med de respektive værdier hos ubehandlede patienter. Der er derfor et lavt potentiale for lægemiddelinteraktioner med systemiske midler.

Der var i de vehikelkontrollerede undersøgelser ingen kliniske holdepunkter for lægemiddelinteraktioner med systemiske antiretrovirale midler, inklusive protease-hæmmere; makrolidantibiotika og azol-svampemidler. Selv om der ikke er tilgængelige data, er det muligt, at samtidig indgivelse af lægemidler, som inducerer CYP-isozymer, kan reducere koncentrationerne af alitretinoin i blodbanen med en mulig negativ virkning på effekten af Panretin gel.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen og i en måned efter behandlingsophør.

Mænd, der bruger Panretin skal tage forholdsregler for at sikre, at deres kvindelige partnere ikke bliver gravide.

Graviditet

Oralt administrerede retinoider har været forbundet med kongenitale anormaliteter. Når de anvendes i henhold til ordinationsvejledningen, antages topikalt administrerede retinoider generelt at resultere i lav systemisk eksponering som følge af minimal dermal absorption. Der kan dog være individuelle faktorer (f.eks. skadet hudbarriere og overdreven brug), som bidrager til en øget systemisk eksponering.

Hos kaniner påvist alitretinoin at være teratogent på en dosis, som resulterede i plasmakoncentrationer på cirka 60 gange den højst observerede plasmakoncentration hos mandlige patienter med KS efter lokal applikation af gelen. På nuværende tidspunkt er det imidlertid ikke sikkert, i hvilket omfang lokal behandling med Panretin gel ville forøge plasmakoncentrationerne af 9-*cis*-retinsyre hos kvinder med KS over naturligt forekommende koncentrationer. Panretin erkontraindiceret (se pkt. 4.3) under graviditet og hos kvinder, som planlægger graviditet. Hvis lægemidlet anvendes under graviditet, eller hvis patienten bliver gravid under anvendelsen af dette lægemiddel, bør behandlingen seponeres.

Amning

Det er ukendt, om dette lægemiddel udskilles i human mælk. På basis af de observerede plasmakoncentrationer hos patienter udgør mælkekoncentrationer af 9-*cis*-retinsyre sandsynligvis en lav risiko for barnet. På grund af potentialet for uønskede virkninger af Panretin gel hos børn, der ammes, skal mødre dog ophøre med at amme før anvendelse af lægemidlet og ikke påbegynde amning under brugen af lægemidlet.

Der skal udvises omhu for ikke at bringe den nyfødte i hudkontakt med områder, hvor der for nylig er påsmurt Panretin. For at undgå overførsel af virus anbefales det, at HIV-inficerede mødre ikke ammer deres børn.

Fertilitet

Der er ikke udført specifikke undersøgelser af fertilitet hos mænd eller kvinder. Alitretinoin er dog teratogent, så både mænd og kvinder bør tage tilstrækkelige forholdsregler for at undgå, at kvindelige partnere bliver gravide.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Panretin gel er til kutan anvendelse, det er usandsynligt, at det skulle have nogen effekt på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger i forbindelse med anvendelse af Panretin gel ved AIDS-relateret KS forekom næsten udelukkende på applikationsstedet. Hudtoksicitet begynder typisk som erytem; ved

fortsat applikation af Panretin gel kan erytemet forøges, og der kan udvikles ødem. Hudtoksicitet kan blive behandlingsbegrænsende med intenst erytem, ødem og vesikeldannelse. Ved applikation af Panretin gel oplevede 69,1% af patienterne uønskede lægemiddelreaktioner på applikationsstedet.

Tabel 3 viser de følgende, uønskede, lægemiddelrelaterede bivirkninger på applikationsstedet blev rapporteret under kliniske undersøgelser hos patienter med KS. Hyppigheden af uønskede hændelser er klassificeret som meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$). Uønskede hændelser omfatter ordrette udtryk i parenteser.

Inden for hver enkelt frekvensgruppe skal bivirkningerne opstilles efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger skal anføres først.

Tabel 3 Bivirkninger rapporteret hos patienter i kliniske forsøg

Systemorganklasse (MedDRA-terminologi)	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
Blod og lymfesystem			Lymfadenopati
Nervesystemet		Paræstesier (brænden, snurren)	
Vaskulære sygdomme		Hæmoragi (blødning i eller rundt om læsionerne), ødem (ødem, hævelse, inflammation), perifert ødem	Flebitis, vaskulær sygdom
Hud og subkutane væv	Hudlidelse (sprækning, sårskorpe, skorpedannelse, afskrabning, drænering, sivning), udslæt (erytem, rødme, afskalning, irritation, dermatitis), pruritus (kløe, pruritus)	Hudsår, serøs drænage, exfoliativ dermatitis (afskalning i flager, afskalning, afstødning, exfoliation), misfarvning af huden (brun misfarvning, hyperpigmentering af omgivende væv, blegere), tør hud	Cellulitis, vesikulobulløst udslæt, makulopapuløst udslæt, allergisk reaktion
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Smertesmerter (brænden, smerter, ømhed)		Infektion, inklusive bakteriel infektion

Sikkerheden af Panretin gel er blevet vurderet i kliniske undersøgelser af mere end 469 patienter med AIDS-relateret KS, hvoraf 439 blev behandlet med en alitretinoin-koncentration på 0,1%.

Incidensen af lægemiddelrelateret hudlidelse, hudsår, smerter, og udslæt viste sig at være højere hos patienter, der påsmurte Panretin gel 4 gange dagligt end hos dem, der påsmurte det mindre hyppigt. Incidensen af andre lige så almindelige lægemiddelrelaterede, uønskede hændelser så som pruritus, ødem, exfoliativ dermatitis, og tør hud syntes dog ikke at stige som et resultat af applikationsfrekvensen.

Incidensen af mildt/moderat udslæt (alle hændelser uanset kausalitet) var lavere hos patienter behandlet i mindre end 16 uger end hos dem, der blev behandlet i 16 uger eller mere (mildt: 33% mod 63%; moderat: 29% mod 43%). Incidensen af svært hududslæt var uafhængig af behandlingsvarigheden (10% i begge tilfælde).

Lokal hudtoksicitet i forbindelse med behandling med Panretin gel svandt i reglen med behandlingsjustering eller seponering (se pkt. 4.2).

Der blev kun rapporteret 2 alvorlige, uønskede reaktioner (sepsis og cellulitis hos den samme patient).

De uønskede hændelser, der er set med Panretin gel, er lig dem, der ses med andre topiske retinoider. Det er usandsynligt, at de uønskede, systemiske bivirkninger i forbindelse med orale retinoider vil blive observeret ved brug af Panretin gel, da mængden og frekvensen af kvantificerbare plasmakoncentrationer af 9-*cis*-retinsyre efter applikation af lægemidlet var sammenlignelige med mængden og frekvensen af kvantificerbare plasmakoncentrationer af naturligt forekommende 9-*cis*-retinsyre i blodbanen hos ubehandlede personer.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem** anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er ingen meddelelser om tilfælde af overdosering.

Systemisk toksicitet efter akut overdosering med lokal applikation af Panretin gel er usandsynligt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: andre antineoplastiske midler, ATC-kode: LO1XX22

Skønt alitretinoin's molekylære virkning menes at være medieret gennem interaktion med retinoidreceptorerne, er den nøjagtige virkningsmekanisme af dette lægemiddel ukendt ved den lokale behandling af kutane læsioner af AIDS-relateret KS. Alitretinoin (9-*cis*-retinsyre), et naturligt forekommende, endogent hormon beslægtet med vitamin A, binder sig til og aktiverer alle kendte undertyper af intracellulære retinoidreceptor (RAR α , RAR β , RAR γ , RXR α , RXR β , RXR γ). Når disse receptorer først er aktiverede, virker de som ligandafhængige transkriptionsfaktorer, som regulerer ekspresionen af specifikke gener. Alitretinoin's regulering af genekspression styrer den cellulære differentieringsproces og proliferation i både normale og neoplastiske celler. Effekten af Panretin gel ved behandling af KS-læsioner kan være relateret til den påviste evne hos alitretinoin til at hæmme *in vitro*-væksten af KS-celler.

Det kan forventes, at Panretin gel kun har lokal terapeutisk effekt, og det har ingen rolle i forebyggelsen eller behandlingen af visceralt KS.

Data for Panretin gel til behandling af indeks kutane KS-læsioner er fra to kontrollerede, randomiserede, dobbeltblinde, multicenter-fase III-undersøgelser med parallelgrupper (Tabel 4). Patienternes responsrate blev vurderet ved brug af AIDS Clinical Trials Group (ACTG)-kriterier for læsionsrespons ved KS. Undersøgelse 1 inkluderede en åben fase, hvor patienterne selv valgte at indgå. Undersøgelse 2 blev fulgt af en åben undersøgelse (Undersøgelse 2a), som kun inkluderede patienter, der valgte at fortsætte fra Undersøgelse 2.

Tabel 4 Bedste respons ifølge ACTG-kriterier for vehikel-kontrolleret fase

	Undersøgelse 1 (3xdgl., 4xdgl.) ¹		Undersøgelse 2 (2xdgl.) ²	
	Panretin	Vehikel	Panretin	Vehikel

	N= 134	N=134	N=62	N=72
Klinisk komplet respons (CCR) %	0,7	0,0	1,6	0,0
Partielt respons (PR) %	34,3	17,9	35,5	6,9
Stabil sygdom %	50,0	59,0	43,5	58,3
Progredierende sygdom %	14,9	23,1	19,4	34,7
Samlet respons %	35,1	17,9 p=0,002	37,1	6,9 p= 0,00003

1. Protokolspecificeret dosisregimen var applikation 3 gange dagligt (3xdgl.) stigende til 4 gange dagligt (4xdgl.) efter 2 uger med nedjustering for toksicitet.
2. Protokolspecificeret dosisregimen var applikation kun 2 gange dagligt (2xdgl.) med nedjustering for toksicitet.

I den åbne fase af Undersøgelse 1 (N = 184) steg den samlede responsrate til 66,7%. I Undersøgelse 2a (N = 99) steg den samlede responsrate til 56,1%.

I Undersøgelse 1 fik 36 (33%) ud af 110 responderende patienter relaps, hvoraf alle på nær fire stadig fik aktiv behandling.

Responsraterne blev både analyseret med patienten og med læsionen som analyseenhed. Tabel 5 viser responsraterne for de enkelte læsioner for patienter, der er i behandling med Panretin gel i Fase III-undersøgelserne.

Tabel 5 Indeks-/indikatorlæsions¹-respons hos patienter i de første 12 uger i undersøgelsen i den initiale, blindede fase

Antal respon-derende læsioner ^{2,3}	Patienter med angivet antal indeks-/indikator-læsionsrespons (CCR eller PR)			
	Undersøgelse 1		Undersøgelse 2	
	Panretin (N=134)	Vehikel (N=134)	Panretin (N=62)	Vehikel (N=72)
	N % ⁴	N % ⁴	N % ⁴	N % ⁴
Mindst en	73 (54,5%)	42 (31,3%)	33 (53,2%)	21 (29,2%)
Mindst fire	27 (20,1%)	8 (6,0%)	8 (12,9%)	2 (2,8%)

1. Undersøgelse 1: 6 indekslæsioner; Undersøgelse 2: op til 8 indekslæsioner
2. Hver indekslæsion vurderet særskilt for respons.
3. Læsionsresponderende i de første 12 uger i undersøgelsen, initial, blindet fase, bekræftet over mindst 4 undersøgelsesuger (bekræftelse af respons kan være sket efter 12 uger for nogle læsioner i Undersøgelse 1).
4. Procentdel beregnet som antal patienter med responderende læsioner divideret med totalt antal patienter i den initiale, blindede fase.

I én undersøgelse udviklede 29% af læsionerne, som havde nået et partielt respons (PR), men ikke opnået klinisk komplet respons (CCR) inden for de første 12 uger af behandlingen, et CCR ved fortsat behandling ud over de 12 uger. Den projekterede tid for læsioner, som havde partielt respons (PR), til senere at opnå klinisk komplet respons (CCR) var 168 dage. Det anbefales, at Panretin gel appliceres i en initial behandlingsperiode på op til 12 uger. Ved læsioner, som har responderet på behandling i denne tid, kan applikation fortsættes, forudsat at respons bedres eller opretholdes, og at produktet fortsat tåles. Hvis der forekommer et komplet læsionsrespons, bør der ikke påsmøres yderligere Panretin til den responderende læsion.

Der findes ingen data angående effekten af Panretin gel, når det påsmøres på komplicerede læsioner (f.eks. ved tilstedeværelse af lymfødeme).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Plasmakoncentrationerne af 9-*cis*-retinsyre blev vurderet i kliniske undersøgelser hos patienter med kutane læsioner af AIDS-relateret KS efter gentagne dosisapplikationer af Panretin gel flere gange dagligt i op til 60 uger. En undergruppe af disse patienter blev fulgt under behandling af op til 64 læsioner (fra 4 til 64, median 11,5 læsioner) i op til 44 uger (fra 2 til 44, median 15 uger). I den sidstnævnte gruppe var mængden og påvisningsfrekvensen af kvantificerbare plasmakoncentrationer af 9-*cis*-retinsyre hos patienter med KS efter applikation af lægemidlet sammenlignelige med mængden og påvisningsfrekvensen af kvantificerbare plasmakoncentrationer af naturligt forekommende 9-*cis*-retinsyre i blodbanen hos ubehandlede personer.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Toksikologi

3 doser af alitretinoin (0,01%, 0,05%, eller 0,5%) i en lokal gelformulering blev givet til rotter i en 28 dages undersøgelse af hudtoksikologi. Virkninger observeret på applikationsstedet omfattede erytem, epidermisfortykkelse, afskalning og løsning af stratum corneum. Klinisk patologiske vurderinger afslørede signifikante stigninger i absolutte polymorfkernede leukocytal, monocytal, procentvist antal monocytter og nedgang i det procentvise antal lymfocytter ved differentialtælling af hvide blodlegemer på dag 29 hos rotter behandlet med alitretinoin 0,5% gel. Klinisk kemiske vurderinger afslørede biologisk relevante, signifikante stigninger i middel-BUN og alkaliske fosfataseværdier hos kvinder efter behandlingen på 28 dage. Serum-LDL var forøget hos både mands- og kvindegrupper på Dag 29. Der var ingen biologisk relevante hæmatologiforskelle eller serum-kemiforskelle efter den 14 dages periode. Observerede forøgelser af gennemsnitlige forskelle i forholdet mellem hjertets vægt og sidste legemsvægt blev hovedsageligt tilskrevet forskelle i slutlegemsvægten. Efter behandling med alitretinoin 0,5% gel var de gennemsnitlige plasmakoncentrationer hos hunrotterne generelt under den nedre grænse for kvantificering (5 nmol), og de gennemsnitlige plasmakoncentrationer hos hanrotterne var ca. 200 nmol. I modsætning til disse fund hos rotter oversteg plasmakoncentrationerne af 9-*cis*-retinsyre hos patienter med KS, der påsmurte Panretin gel, aldrig 0,638 ng/ml (213 nmol). Denne koncentration er ca. 1/100 af gennemsnitskoncentrationen målt hos hanrotter.

Genotoksicitet

Alitretinoin blev undersøgt for genotoksisk potentiale ved brug af Ames-testen, *in vivo*-musemikronukleus-assay'en, kromosomaberrationstesten i humane lymfocytter og CHO-cellemutationstesten. Lægemidlet var ikke genotoksisk.

Carcinogenese, mutagenese, svækkelse af fertilitet

Der er ikke udført undersøgelser til bestemmelse af det carcinogene potentiale hos alitretinoin. Det mutagene potentiale er imidlertid blevet vurderet, og alitretinoin tester negativt ved Ames-testen, *in vivo*-musemikronukleus-assay'en, kromosomaberrationstesten i humane lymfocytter og CHO-cellemutationstesten.

Teratogenicitet

I en oral, dosisbestemmende undersøgelse hos kaniner fremkaldte alitretinoin umiddelbart synlige misdannelser på en dosis 35 gange den lokale, humane dosis. Denne dosis resulterede hos kaniner i plasmakoncentrationer på mere end 60 gange den højest observerede plasmakoncentration hos patienter med KS efter lokal applikation af Panretin gel. Der sås ingen umiddelbart synlige misdannelser efter oral indgivelse til kaniner af doser på 12 gange den humane, lokale dosis (som resulterede i plasmakoncentrationer på 60 gange den højest

observerede plasmakoncentration hos patienter med KS efter lokal applikation af gelen). Dog sås en øget hyppighed af sammenvokset stjernebrae.

Fototoksicitet

Det fototoksiske potential hos alitretinoin blev vurderet på basis af dets kemiske egenskaber og data fra en gruppe *in vitro*-test. Resultaterne tyder på, at alitretinoin absorberer lys i UV-området og er genstand for fotonedbrydning til andre isomerer (fortrinsvis *all-trans*-retinsyre). Det blev påvist, at alitretinoin har et svagt potentiale for at være en fotoirritans på basis af histidin- og fotoproteinbinding. Ved celle-baserede *in vitro*-analyser viste alitretinoin et svagt fototoksisk potentiale.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Ethanol
Macrogol 400
Hydroxypropylcellulose
Butylhydroxytoluen

6.2 Uforlideligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforlideligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler. Anvendelse af andre produkter til lokal behandling på behandlede KS-læsioner skal undgås. Panretin gel må ikke anvendes samtidig med produkter, der indeholder DEET.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet: 3 år.

Efter anbrud: Al tiloversbleven medicin i tuben skal bortskaffes 90 dage efter første anbrud.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Opbevares i den originale beholder for at beskytte mod lys.

Hold beholderen tæt tillukket.

Efter åbning af tuben i forbindelse med applikation skal tubens hætte sættes på igen og lukkes tæt til for at være lufttæt. Åbnede tuber med Panretin gel må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C og skal beskyttes mod udsættelse for kraftigt lys og varme (f.eks. direkte sollys).

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Panretin gel leveres i en 60 g epoxy-beklædt aluminiumstube til flergangsbrug.

Hver enkelt karton indeholder én tube gel.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Panretin gel indeholder alkohol og må ikke komme i nærheden af åben ild.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/00/149/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 11. oktober 2000
Dato for seneste fornyelse: 27. September 2010

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- C. SÆRLIGE FORPLIGTELSER, SOM SKAL OPFYLDES AF INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

Eller

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Tyskland

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER PÅLAGT INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

- **BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

Ikke relevant.

- **ANDRE BETINGELSER**

Ikke relevant.

C. SÆRLIGE FORPLIGTELSER, SOM SKAL OPFYLDES AF INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Ikke relevant.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

A. ETIKETTERING

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN
INDRE EMBALLAGE**

TEKST PÅ YDRE KARTON OG TEKST PÅ TUBETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Panretin 0,1 % gel
alitretinoin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

1 g gel indeholder 1 mg alitretinoin (0,1%).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder desuden ethanol, macrogol 400, hydroxypropylcellulose, butylhydroxytoluen.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Gel, 60 g

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Til kutan anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Ikke til påsmøring på øjne eller slimhinder
Indeholder alkohol, må ikke komme i nærheden af åben ild

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Opbevares i den originale beholder for at beskytte mod lys
Hold beholderen tæt tillukket.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/00/149/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Lægemidlet er receptpligtigt.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Panretin gel 0,1 %

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Panretin 0,1% gel alitretinoin

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til Dem personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis De får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at bruge Panretin
3. Sådan skal De bruge Panretin
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Panretin tilhører en gruppe lægemidler, der er beslægtet med vitamin A og kendt som retinoider.

Panretin anvendes hos patienter med AIDS-relateret Kaposi sarkom (KS) og er til behandling af de KS-læsioner:

- der kun er på huden
- som ikke har reageret på Deres HIV-behandling,
- hvor der ikke er hul på huden eller læsionen
- hvor den omgivende hud ikke er hævet
- hvis Deres læge mener, at andre behandlingsformer ikke er egnede til Dem.

Panretin behandler ikke KS, som findes inden i kroppen.

2. Det skal De vide, før De begynder at bruge Panretin

Brug ikke Panretin:

- hvis De er allergisk over for alitretinoin eller lignende lægemidler indeholdende retinoider
- hvis De er allergisk over for et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6)
- hvis De er gravid
- hvis De planlægger graviditet
- hvis De ammer
- på KS-læsioner tæt ved en hvilken som helst anden hudsygdom

Vær ekstra forsigtig med at bruge Panretin

- Panretin er ikke godkendt til brug til børn eller unge under 18 år.
- Påsmør ikke gelen på eller nær følsomme dele af kroppen så som øjne, næsebor, mund, læber, skeden, spidsen af penis, endetarmen eller endetarmsåbningen.

- Påsmør ikke gelen på sund hud rundt om en KS-læsion. Panretin kan forårsage uønsket irritation eller rødme på sund hud.
- Brug ikke insektafvisende midler, der indeholder DEET (*N,N*-diethyl-*m*-toluamid) eller andre produkter, der indeholder DEET, mens De anvender Panretin.
- Undgå at udsætte det behandlede område for sollys eller andet ultraviolet (UV) lys (så som solarielamper) i længere tid.
- Mineralsk olie må anvendes mellem påsmøringerne af Panretin for at medvirke til at forebygge udtalt tørhed eller kløe. Mineralsk olie må dog ikke påsmøres mindre end to timer før eller efter påsmøringen af Panretin.
- Kvinder i den fødedygtige alder skal anvende en effektiv metode til fødselskontrol, mens de anvender Panretin og i 1 måned efter afslutningen af behandlingen.

Brug af anden medicin sammen med Panretin

Undgå at anvende andre produkter, som anvendes på huden, på Deres behandlede KS-læsioner så som insektafvisende midler.

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis De tager anden medicin eller har gjort det for nylig, også hvis der er tale om ikke-receptpligtige lægemidler.

Brug af Panretin sammen med mad og drikke

Det anbefales, at De ikke spiser mere vitamin A i Deres kost end den mængde, Deres læge foreslår.

Graviditet

BRUG IKKE Panretin, hvis De er gravid eller planlægger at blive gravid. Deres læge kan give Dem flere oplysninger.

Amning

Am ikke Deres barn, mens De anvender Panretin. De skal passe på ikke at bringe Deres barn i kontakt med områder af Deres hud, som for nylig er behandlet med Panretin.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Det er usandsynligt, at Panretin vil påvirke Deres evne til at køre bil eller betjene maskiner.

3. Sådan skal De bruge Panretin

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er De i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Når tuben skal åbnes første gang, anvendes den spidse del af hættens sikkerhedsforseglingen af metal.

Hvordan De skal påsmøre Panretin: Kun til anvendelse på huden (kutan anvendelse)

Påsmør Panretin 2 gange dagligt til at begynde med: En gang om morgenen og en gang om aftenen. Derefter vil Deres læge beslutte, hvor ofte De skal påsmøre gelen afhængig af, hvordan Deres KS reagerer, samt af en hvilken som helst bivirkning.

Påsmør Panretin på KS-læsionerne ved brug af en ren finger. Anbring et rigeligt lag gel over hele overfladen af hver enkelt læsion, som De ønsker at behandle. De behøver ikke at massere gelen ind i læsionen. De skal undgå at smøre gel på den sunde hud rundt om læsionen. Ved at påføre gelen omhyggeligt udelukkende i området med KS-læsionen vil det medvirke til at mindske enhver irritation eller rødme, som kan forekomme. Korrekt påsmøring vil efterlade noget gel synligt på overfladen af læsionen, når De er færdig.

- Umiddelbart efter påsmøringen aftørres den finger/de fingre, De har brugt til at påsmøre gelen, og al sund hud, der har været berørt med gelen, med køkkenrulle eller andet engangsmateriale. Vask hænderne ved brug af vand og sæbe og aftør den sunde hud, der har været i berøring med gelen.
- Lad gelen tørre i 3-5 minutter, før behandlede områder dækkes med løstsiddende tøj. Dæk ikke de behandlede læsioner med nogen form for bandage eller andet materiale.
- Der anbefales en mild sæbe ved kar- eller brusebadning.
- Hvis De mener, at virkningen af Panretin er for kraftig eller for svag, bør De tale med deres læge eller apotek herom.
- Undgå brusebadning, karbadning eller svømning i mindst 3 timer efter enhver påsmøring.
- Undgå at krads i de behandlede områder.
- Panretin indeholder alkohol. Holdes væk fra åben ild.

Deres læge vil fortælle Dem, hvor længe Deres behandling vil vare.

- Tab ikke modet, hvis De ikke ser bedring omgående.
- Det kan tage op til 12 uger, før en bedring viser sig.
- Stands ikke behandlingen ved det første tegn på bedring.
- De kan få behov for at nedsætte antallet af påsmøringer pr. dag eller at standse anvendelsen af Panretin i en kort tid, hvis De udvikler uønskede virkninger på huden. Det er vigtigt, at De konsulterer Deres læge, som vil fortælle Dem, hvad De skal gøre.

Hvis De har brugt for meget Panretin

Der er ingen erfaringer med overdosering af Panretin.

Hvis De har glemt at tage Panretin

De må ikke anvende en dobbeltdosis som erstatning for glemte enkelt doser. Påsmør den næste dosis til sædvanlig tid.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, De er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Panretin kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Bivirkningerne fremkommer mest sandsynligt på det sted, hvor Panretin er blevet påsmurt, og begynder typisk som rødme. Ved fortsat påsmøring af Panretin kan rødme og irritation øges, og der kan udvikle sig hævelse på påsmøringsstedet. Hvis Deres bivirkninger bliver for generende med kraftig rødme og irritation, udslæt, hævelse eller smerte, bør De bede Deres læge om vejledning i at justere doseringen af Deres behandling. De fleste patienter kan fortsætte med at anvende Panretin ved at ændre antallet af gange pr. dag, gelen påsmøres. Undertiden er det nødvendigt at afbryde behandlingen. Deres læge vil informere Dem om det.

Følgende bivirkninger er blevet bemærket på huden, hvor Panretin er blevet påsmurt:

Meget almindelige (som kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 patienter i behandling):

Udslæt, afskalning, irritation, rødme

Revedannelse, dannelse af sårkorper, skorpedannelse, drænering, sivning

Smertes, brænden, ømhed

Kløe

Almindelige (som kan forekomme hos færre end 1 ud af 10, men flere end 1 ud af 100 patienter i behandling):

Afskalning i flager, afskalning, tør hud

Hævelse, betændelsestilstand

Brænden, snurren
Blødning
Misfarvning af huden
Sår i huden

Ikke almindelige (som kan forekomme hos færre end 1 ud af 100, men flere end 1 ud af 1.000 patienter i behandling):

Infektion
Allergisk reaktion
Hævede lymfeknuder
Bleg hud

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Indberetning af bivirkninger

Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato (Exp), som er angivet på tuben.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25°C.

Opbevares i den originale beholder for at beskytte mod lys.

Hold beholderen tæt tillukket. Brug altid hættten for at lukke tuben tæt efter brug.

Bruges inden for 90 dage efter anbrud.

Panretin gel-tubens åbning er dækket af en sikkerhedsforsegling af metal. Hvis denne forsegling er punkteret eller ikke er synlig, når De første gang åbner pakningen, **MÅ DEN IKKE ANVENDES**, og produktet skal returneres til apoteket.

Spørg på apoteket, hvordan De skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Panretin indeholder:

- Aktivt stof: Panretin 0,1% gel er alitretinoin. 1 g gel indeholder 1 mg alitretinoin.
- Øvrige indholdsstoffer: ethanol, macrogol 400, hydroxypropylcellulose og butylhydroxytoluen.

Udseende og pakningstørrelser

Panretin er en klar, gul gel. Den leveres i en 60 g epoxy-beklædt aluminiumstube til flergangsbrug.

Hver karton indeholder én tube gel.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

Eisai Manufacturing Limited
Mosquito Way
Hatfield
Hertfordshire
AL10 9SN
Storbritannien

Eller

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Tyskland

Hvis De ønsker yderligere oplysninger om Panretin, skal De henvende Dem til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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)

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)

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)

Latvija

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

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

United Kingdom

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

Denne indlægsseddel blev senest godkendt den

De kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.