

**ANHANG I**

**ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

Arzneimittel nicht länger zugelassen

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Panretin Gel 0,1 %

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 g Gel enthält 1 mg Alitretinoin (0,1 %).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Gel.  
Durchsichtiges gelbes Gel

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Panretin Gel ist angezeigt für die topische Behandlung von Hautläsionen bei Patienten mit AIDS-bedingtem Kaposi-Sarkom (KS), wenn:

- die Läsionen nicht ulzeriert bzw. lymphödematös sind
- eine Behandlung viszeraler KS-Läsionen nicht erforderlich ist
- die Läsionen nicht auf eine systemische antiretrovirale Therapie ansprechen
- eine Radio- oder Chemotherapie nicht adäquat ist

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

Eine Therapie mit Panretin sollte nur von spezialisierten Ärzten, die mit KS-Patienten Erfahrung haben, eingeleitet und weiter geführt werden.

#### Männliche Patienten

Panretin ist von den Patienten auf die KS-Hautläsionen aufzutragen, und zwar so, dass jede Läsion mit reichlich Gel bedeckt wird.

#### *Anwendungshäufigkeit*

Zu Beginn sollten die Patienten Panretin zweimal pro Tag auf die KS-Hautläsionen auftragen. Die Anwendungshäufigkeit kann je nach der Verträglichkeit, die die einzelnen Läsionen zeigen, auf drei bis viermal pro Tag gesteigert werden, wobei zwischen den Dosissteigerungen eine Wartezeit von mindestens zwei Wochen einzuhalten ist. Die Anwendungshäufigkeit ist für jede einzelne Läsion festzulegen. Tritt eine lokale Hautreizung an der Anwendungsstelle auf, so kann die Anwendungshäufigkeit wie unten beschrieben reduziert werden. Es existieren keine Daten zur Wirksamkeit von Panretin, wenn es seltener als zweimal täglich aufgetragen wird.

Lokale Hautreizungen lassen sich entsprechend der fünfstufigen Skala in Tabelle 1 einteilen. Richtlinien zur Änderung des Dosierungsschemas, wenn aufgrund der Behandlung eine lokale Hauttoxizität auftritt, sind in Tabelle 2 angegeben.

<b>Tabelle 1</b> <b>Ausprägungen der lokalen Hautreizung</b> AUSPRÄGUNG	KLINISCHE SYMPTOME
0 = Keine Reaktion	Keine
1 = Leicht	Deutliche Rosa- bis Rotfärbung
2 = Mittelstark	Verstärkte Rötung, gegebenenfalls Ödem
3 = Stark	Starke Rötung, Ödem, mit oder ohne Blasenbildung
4 = Sehr stark	Tiefrot, Schwellungen und Ödem mit oder ohne Anzeichen von Blasenbildung und Nekrose

**Tabelle 2 Richtlinien zur Anpassung des Dosierungsschemas, wenn eine die Behandlung einschränkende Toxizität auftritt**

LOKALE HAUTREIZUNG (Ausprägungen siehe Tabelle 1)	ANPASSUNG DER BEHANDLUNG
Ausprägung 0, 1 oder 2	Außer laufender Beobachtung sind keine besonderen Maßnahmen erforderlich.
Ausprägung 3	Behandlungshäufigkeit der betreffenden Läsion sollte eingeschränkt oder die Behandlung dieser Läsion abgebrochen werden. Verbessert sich die Ausprägung der Hautreizung auf 0 oder 1, kann wieder mit der Behandlung zweimal pro Tag begonnen werden, und die Dosierung kann je nach Verträglichkeit alle zwei Wochen erhöht werden.
Ausprägung 4	Wie bei Hautreizung der Ausprägung 3. Trat jedoch die Toxizität mit Ausprägung 4 bei einer Anwendungshäufigkeit von zweimal pro Tag oder seltener auf, so sollte kein Neubeginn der Behandlung erfolgen.

#### *Dauer der Anwendung*

Es wird empfohlen, Panretin anfänglich bis zu 12 Wochen auf die Läsionen aufzutragen.

Die Behandlung von Läsionen, bei denen nach der 12. Woche keine flächen- und/oder höhenmäßige Verringerung zu beobachten ist, ist abzubrechen.

Diejenigen Läsionen, die nach der 12. Woche höhen- und/oder flächenmäßig verringert sind, können weiter behandelt werden, vorausgesetzt, dass die Besserung fortschreitet oder zumindest die Läsion weiterhin anspricht und das Produkt weiterhin vertragen wird.

Die Behandlung einer Läsion, die nach klinischer Beurteilung vollständig zurückgegangen ist, ist zu beenden.

#### *Vorsichtsmaßnahmen vor / bei der Handhabung bzw. vor / während der Anwendung des Arzneimittels*

Vor und nach dem Auftragen sind die Hände zu waschen; das Tragen von Handschuhen ist nicht erforderlich.

Das Gel muss drei bis fünf Minuten trocknen, bevor es mit Kleidung bedeckt wird.

Okklusivverbände sind zu vermeiden.

Ein Auftragen des Gels auf die die Läsionen umgebende normale Haut ist sorgfältig zu vermeiden.

Das Gel darf nicht auf die Augen, nahe den Augen oder den Schleimhäuten aufgetragen werden.

Duschen, Baden oder Schwimmen ist mindestens drei Stunden nach dem Auftragen zu vermeiden.

#### Weibliche Patienten

Aufgrund spärlicher klinischer Daten wurden Sicherheit und Wirksamkeit bei weiblichen Patienten nicht nachgewiesen. AIDS-bedingtes Kaposi-Sarkom tritt bei weiblichen Patienten selten auf.

#### Kinder und Jugendliche

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Panretin Gel bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht nachgewiesen.

Es liegen keine Studien vor.

Panretin ist zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht zugelassen.

#### Ältere männliche Patienten

Für ältere männliche Patienten (über 65 Jahre) existieren keine spezifischen Empfehlungen. Bei dieser Patientengruppe tritt ein AIDS-bedingtes Kaposi-Sarkom selten auf.

#### Patienten mit Nieren- oder Leberstörungen

Zur Anwendung von Panretin Gel bei Patienten mit Niereninsuffizienz oder Leberschäden sind keine Daten verfügbar. Aus pharmakokinetischen Untersuchungen geht hervor, dass die gefundenen Werte und die Häufigkeit des Nachweises quantifizierbarer Konzentrationen an 9-*cis*-Retinsäure im Plasma bei KS-Patienten nach Anwendung des Arzneimittels mit den gefundenen Werten und der Nachweishäufigkeit quantifizierbarer Konzentrationen von zirkulierender natürlich vorkommender 9-*cis*-Retinsäure im Plasma von unbehandelten Individuen vergleichbar waren (siehe Abschnitt 5.2). Theoretisch ist bei Patienten mit Niereninsuffizienz oder Leberschädigung keine Dosisanpassung erforderlich. Diese Patienten sollten jedoch sorgfältig beobachtet werden und die Behandlungshäufigkeit sollte beim Auftreten von Nebenwirkungen verringert oder die Behandlung abgebrochen werden.

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen Retinoide im Allgemeinen, den Wirkstoff Alitretinoin oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).
- Frauen, die schwanger werden möchten.
- Behandlung von KS-Läsionen in unmittelbarer Nähe von anderen Hautläsionen.

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Die Klasse der Retinoide wurde mit erhöhter Photosensibilität in Verbindung gebracht. Bei der Anwendung von Panretin Gel in klinischen Studien gab es keine Berichte über Photosensibilität. Die Patienten müssen jedoch darauf hingewiesen werden, dass die behandelten Flächen dem Sonnenlicht oder anderem ultraviolettem (UV) Licht so wenig wie möglich ausgesetzt werden sollen (siehe Abschnitt 5.3).

Es wird empfohlen, darauf zu achten, dass die tägliche Aufnahme von Vitamin A mit der Nahrung nicht den diätetisch empfohlenen Aufnahmewert überschreitet.

Alitretinoin kann dem Fötus schaden. Gebärfähige Frauen müssen während der Behandlung mit Panretin Gel sowie einen Monat nach dem Absetzen der Behandlung eine verlässliche Form der Empfängnisverhütung anwenden (siehe Abschnitt 4.6).

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Die Anwendung anderer topischer Produkte auf mit Panretin behandelten KS-Läsionen ist zu vermeiden. Zwischen den Panretin Anwendungen können rückfettende Salbengrundlagen (z.B. Paraffinum (sub)liquidum) aufgetragen werden, um starke Trockenheit oder starken Juckreiz zu verhindern. Mindestens zwei Stunden vor oder nach der Anwendung von Panretin dürfen jedoch keine rückfettende Salbengrundlagen aufgetragen werden.

Es ist nicht zu empfehlen, dass Patienten Panretin Gel gleichzeitig mit Produkten verwenden, die *N,N*-Diethyl-*m*-toluamid (DEET) enthalten, einen häufigen Bestandteil von Insektenabwehrmitteln. Tierversuche zur Toxikologie zeigten, dass die Toxizität von DEET zunahm, wenn dieses einen Bestandteil der Formulierung darstellte.

Die gefundenen Werte und die Häufigkeit des Nachweises quantifizierbarer Mengen an 9-*cis*-Retinsäure im Plasma bei KS-Patienten, die das Arzneimittel auf bis zu 64 Läsionen auftrugen, entsprachen den Werten von unbehandelten Individuen. Die Möglichkeit des Auftretens von Arzneimittelwechselwirkungen mit systemisch angewendeten Arzneimitteln ist daher gering.

Bei der Durchführung placebokontrollierter klinischer Studien ergab sich kein klinischer Nachweis, dass Arzneimittelwechselwirkungen mit systemisch angewendeten Antiretrovirusmitteln, u.a. Proteaseinhibitoren; Macrolid-Antibiotika und Azol-Fungistatika auftreten. Es stehen keine Informationen zur Verfügung, aber es ist trotzdem möglich, dass eine gleichzeitige Verabreichung von Arzneimitteln, die CYP-Isozyme induzieren, die zirkulierenden Alitretinoinspiegel herabsetzt, gegebenenfalls mit negativen Auswirkungen auf die Wirksamkeit von Panretin Gel.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung sowie einen Monat nach Abbruch der Behandlung eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung anwenden.

Männer, die Panretin anwenden, sollten den Eintritt einer Schwangerschaft bei ihren Partnerinnen durch entsprechende Vorkehrungen zuverlässig verhindern.

##### Schwangerschaft

Oral verabreichte Retinoide wurden mit kongenitalen Anomalitäten assoziiert. Bei Anwendung gemäß der Packungsbeilage, wird generell davon ausgegangen, dass topisch verabreichte Retinoide aufgrund der minimalen dermalen Adsorption eine niedrige systemische Exposition haben. Individuelle Faktoren (z. B. eine geschädigte Hautbarriere, eine übermäßige Anwendung) können jedoch zu einer höheren systemischen Exposition beitragen.

Bei Kaninchen erwies sich Alitretinoin als teratogen bei einer Dosis, die zu Plasmakonzentrationen führte, die 60 mal höher lagen, als die bei männlichen Patienten mit KS beobachteten Konzentrationen nach topischer Anwendung des Gels. Es ist zurzeit jedoch nicht sicher, wie stark eine topische Behandlung mit Panretin Gel die 9-*cis*-Retinsäurekonzentrationen im Plasma bei weiblichen KS-Patienten über den natürlichen Spiegel hinaus erhöhen würde. Deshalb ist Panretin, während der Schwangerschaft oder bei Frauen, die schwanger werden möchten, kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Wenn das Produkt während der Schwangerschaft angewendet wird oder wenn die Patientin während der Einnahme schwanger wird, sollte die Behandlung abgesetzt werden.

##### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob dieses Arzneimittel in die Muttermilch ausgeschieden wird. Aufgrund der bei Patienten beobachteten Plasmakonzentrationen stellen die Konzentrationen von 9-*cis*-Retinsäure in der Muttermilch vermutlich ein niedriges Gefährdungspotential für den Säugling dar. Da jedoch die Möglichkeit besteht, dass Panretin Gel zu Nebenwirkungen bei gestillten Säuglingen führt, müssen Stillende vor der Verwendung des Arzneimittels das Stillen abbrechen und dürfen damit nicht wieder beginnen, solange das Arzneimittel angewendet wird.

Es ist darauf zu achten, dass die Haut Neugeborener nicht mit Flächen, die vor kurzem mit Panretin Gel behandelt worden sind, in Kontakt gebracht wird. HIV-infizierten Müttern wird empfohlen, ihre Kinder nicht zu stillen, um eine Übertragung des Virus auszuschließen.

## Fertilität

Spezielle Untersuchungen zur Fertilität bei Männern oder Frauen wurden nicht durchgeführt. Allerdings ist Alitretinoin teratogen, so dass sowohl Männer als auch Frauen entsprechende Vorkehrungen treffen sollten, um den Eintritt einer Schwangerschaft bei der Partnerin zu vermeiden.

### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Panretin Gel wird auf die Haut aufgetragen. Es ist unwahrscheinlich, dass es eine Auswirkung auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat.

### **4.8 Nebenwirkungen**

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Panretin Gel bei AIDS-bedingtem KS traten unerwünschte Arzneimittelwirkungen beinahe ausschließlich an der Anwendungsstelle auf. Typischerweise beginnt die dermale Toxizität als Erythem; wird die Behandlung mit Panretin Gel fortgesetzt, so kann es zu einer Verstärkung des Erythems und Bildung eines Ödems kommen. Bei Auftreten starken Erythems, Ödems und Blasenbildung kann die dermale Toxizität die Behandlung einschränken. Bei der Anwendung von Panretin Gel traten bei 69,1% der Patienten unerwünschte Arzneimittelwirkungen an der Anwendungsstelle auf.

Tabelle 3 zeigt, dass folgende mit der Anwendung des Arzneimittels verbundene Nebenwirkungen an der Anwendungsstelle während klinischer Studien an KS-Patienten beobachtet wurden. Die Häufigkeit der unerwünschten Ereignisse wird folgendermaßen eingeteilt: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) und gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ) sowie sehr selten ( $< 1/10.000$ ). Kommentare zu den unerwünschten Ereignissen sind in Klammern angegeben.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

**Tabelle 3 Berichtete Nebenwirkungen bei Patienten in klinischen Studien**

<b>Systemorganklassen (MedDRA- Terminologie)</b>	<b>Sehr häufig</b>	<b>Häufig</b>	<b>Gelegentlich</b>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Lymphadenopathie
Erkrankungen des Nervensystems		Parästhesie (Brennen, Kribbeln)	
Gefäßerkrankungen		Blutung (bluten in der Nähe der Läsionen bzw. um die Läsionen herum), Ödem (Ödem, Schwellung, Entzündung), peripheres Ödem	Phlebitis, vaskuläre Erkrankung

<b>Systemorganklassen</b> (MedDRA- Terminologie)	<b>Sehr häufig</b>	<b>Häufig</b>	<b>Gelegentlich</b>
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hauterkrankung (Aufspringen, Wundschorf, Krustenbildung, Exkoration, Austreten von Flüssigkeit, Nässen), Ausschlag (Erythem, Rötung, Schuppenbildung, Reizung, Dermatitis), Pruritus (Jucken, Juckreiz)	Hautulkus, Austritt von seröser Flüssigkeit, exfoliative Dermatitis (Abblättern, Schälen, Schuppung, Exfoliation), Hautverfärbung (braune Verfärbung, umgebende Hyperpigmentation, blassere Verfärbung), trockene Haut	Zellulitis, vesikulobullöser Ausschlag, makulopapulöser Ausschlag, allergische Reaktion
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schmerz (Brennen, Schmerzen, Wundsein)		Infektion, einschließlich bakterieller Infektion

Die Sicherheit von Panretin Gel wurde in klinischen Studien an über 469 Patienten mit AIDS-bedingtem KS beurteilt, von denen 439 mit einer Alitretinoinkonzentration von 0,1% behandelt wurden.

Bei Patienten, die Panretin Gel viermal täglich auftrugen, schien die Inzidenz von mit der Gabe des Arzneimittels assoziierten Hautstörungen, Hautgeschwüren, Schmerzen, und Ausschlägen größer zu sein als bei Patienten, die das Arzneimittel seltener auftrugen. Andere ebenso häufige mit der Anwendung des Arzneimittels verbundene unerwünschte Wirkungen wie Pruritus, Ödem, exfoliative Dermatitis und trockene Haut schienen jedoch mit steigender Anwendungshäufigkeit nicht zuzunehmen.

Bei Patienten, die kürzer als 16 Wochen behandelt wurden, trat ein leichter/mittelstarker Hautausschlag (alle Ereignisse, unabhängig von einer Kausalität) weniger häufig auf als bei Patienten, die 16 Wochen oder länger behandelt wurden (leicht: 33% bzw. 63%; mittelstark: 29% bzw. 43%). Die Häufigkeit des starken Hautausschlags war unabhängig von der Behandlungsdauer (jeweils 10%).

Die mit der Panretin Gel Therapie im Zusammenhang stehende lokale Hauttoxizität klang im Allgemeinen ab, wenn das Dosierungsschema geändert oder die Therapie abgesetzt wurde (siehe Abschnitt 4.2).

Es wurde nur über zwei schwere unerwünschte Ereignisse berichtet (Sepsis und Zellulitis bei demselben Patienten).

Die mit Panretin Gel beobachteten unerwünschten Ereignisse sind ähnlich wie die mit anderen topischen Retinoiden beobachteten. Es ist unwahrscheinlich, dass die mit anderen oralen Retinoiden in Verbindung gebrachten systemischen Nebenwirkungen mit Panretin Gel beobachtet werden, da die gefundenen Werte und die Häufigkeit mit der quantifizierbare 9-*cis*-Retinsäure im Plasma nach Anwendung des Arzneimittels nachgewiesen werden konnte, ähnlich waren wie die gefundenen Werte und die Häufigkeit, mit der quantifizierbare Mengen der zirkulierenden natürlich vorkommenden 9-*cis*-Retinsäure im Plasma von unbehandelten Individuen nachgewiesen werden konnte.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

#### **4.9 Überdosierung**

Diesbezüglich liegen keine Berichte vor.

Das Auftreten systemischer toxischer Wirkungen nach akuter Überdosierung bei der topischen Anwendung von Panretin Gel ist unwahrscheinlich.

### **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

#### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: weitere Antineoplastika, ATC-Code: LO1XX22

Es wird angenommen, dass die molekulare Wirkung von Alitretinoin auf einer Wechselwirkung mit den Retinoid-Rezeptoren beruht, der genaue Wirkungsmechanismus dieses Arzneimittels bei der topischen Behandlung von Hautläsionen bei AIDS-bedingtem KS ist jedoch unbekannt. Alitretinoin (9-*cis*-Retinsäure), ein mit Vitamin A verwandtes, natürlich vorkommendes endogenes Hormon, bindet an alle bekannten Subtypen der intrazellulären Retinoid-Rezeptoren (RAR $\alpha$ , RAR $\beta$ , RAR $\gamma$ , RXR $\alpha$ , RXR $\beta$ , RXR $\gamma$ ) und aktiviert diese. Sobald diese Rezeptoren aktiviert sind, agieren sie als ligandenabhängige Transkriptionsfaktoren, die die Expression spezifischer Gene regulieren. Die Regulation der Genexpression über Alitretinoin steuert den Prozess der Zelldifferenzierung und –proliferation, und zwar sowohl bei normalen Zellen als auch bei neoplastischen Zellen. Die Wirksamkeit von Panretin Gel bei der Behandlung von KS-Läsionen steht möglicherweise in Zusammenhang mit der nachgewiesenen Fähigkeit von Alitretinoin, das *in-vitro*-Wachstum von KS-Zellen zu hemmen.

Es kann angenommen werden, dass Panretin Gel nur lokale therapeutische Wirkungen aufweist und ihm keine Rolle bei der Vorbeugung gegen oder die Behandlung von Eingeweide-KS zukommt.

Die Daten für Panretin Gel bei der Behandlung von Indikator-KS-Hautläsionen (Tabelle 4 ) stammen aus zwei kontrollierten, randomisierten, multizentrischen Doppelblindstudien der Phase III. Das Ansprechen der Patienten wurde mit den Kriterien der AIDS Clinical Trials Group (ACTG) für das Ansprechen von KS-Läsionen ausgewertet. Studie 1 beinhaltete eine offene Phase, während der die Patienten selbst über ihren Einschluss entschieden. An die Studie 2 schloss sich eine offene Studie (Studie 2a) an, an der nur Patienten teilnahmen, die sich dazu entschlossen, im Anschluss an Studie 2 weiterzumachen.



**Tabelle 4 Bestes Ansprechen gemäß ACTG Kriterien für die Phasen mit Placebo-Kontrolle**

	Klinische Studie 1 (TID, QID) <sup>1</sup>		Klinische Studie 2 (BD) <sup>2</sup>	
	Panretin n= 134	Placebo n=134	Panretin n=62	Placebo n=72
Vollständiges klinisches Ansprechen (CCR) in %	0,7	0,0	1,6	0,0
Teilweises Ansprechen (PR) in %	34,3	17,9	35,5	6,9
Stabile Erkrankung in %	50,0	59,0	43,5	58,3
Progressive Erkrankung in %	14,9	23,1	19,4	34,7
Ansprechen insgesamt in %	35,1	17,9 p=0,002	37,1	6,9 p=0,00003

1. Die im Prüfplan vorgesehene Behandlung bestand aus einer dreimaligen (TID) Anwendung pro Tag, die sich nach zwei Wochen auf eine viermalige Anwendung pro Tag (QID) ausweitete, wobei Angleichungen nach unten aus Toxizitätsgründen vorgenommen wurden.
2. Die im Prüfplan vorgeschriebene Behandlung bestand nur aus einer Anwendung zweimal pro Tag (BD), wobei Angleichungen nach unten aus Toxizitätsgründen vorgenommen wurden.

In der offenen Phase der klinischen Studie 1 (n = 184) erhöhte sich die Ansprechrate insgesamt auf 66,7% und in der klinischen Prüfung 2a (n = 99) auf 56,1%.

In der klinischen Studie 1 zeigten 36 (33 %) der auf die Behandlung ansprechenden 110 Patienten Rezidive. Mit Ausnahme von vier Patienten waren zu diesem Zeitpunkt alle anderen Patienten noch in aktiver Behandlung.

Die Ansprechraten wurden sowohl anhand des Patienten als Untersuchungseinheit als auch anhand der Läsion untersucht. Die Ansprechraten einzelner Läsionen von Patienten, die in den Phase-III-Studien mit Panretin Gel behandelt wurden, sind aus Tabelle 5 ersichtlich.

**Tabelle 5 Index/Indikator-Läsion<sup>1</sup> Ansprechraten bei Patienten während der ersten 12 Studienwochen in der anfänglich verblindeten Phase**

	Patienten mit einer gegebenen Anzahl von ansprechenden Index/Indikator-Läsionen (CCR oder PR)			
	Klinische Studie 1		Klinische Studie 2	
	Panretin (n=134)	Placebo (n=134)	Panretin (n=62)	Placebo (n=72)
Anzahl ansprechender Läsionen <sup>2,3</sup>	n % <sup>4</sup>	n % <sup>4</sup>	N % <sup>4</sup>	N % <sup>4</sup>
Mindestens eine	73 (54,5%)	42 (31,3%)	33 (53,2%)	21 (29,2%)
Mindestens vier	27 (20,1%)	8 (6,0%)	8 (12,9%)	2 (2,8%)

1. Klinische Studie 1, 6 Indexläsionen; Klinische Studie 2, bis zu 8 Indexläsionen
2. Jede Indexläsion wurde einzeln auf Ansprechen beurteilt.
3. Läsionen, die während der ersten 12 Studienwochen während der anfänglichen verblindeten Phase ansprachen; Bestätigung über mindestens vier Studienwochen (bei manchen Läsionen in der klinischen Studie kann die Bestätigung des Ansprechens nach 12 Wochen stattgefunden haben)
4. Die Berechnung der Prozente erfolgte als Anzahl Patienten mit ansprechenden Läsionen dividiert durch die Gesamtzahl Patienten in der anfänglichen verblindeten Phase.

In einer klinischen Studie entwickelten 29% der Läsionen, die teilweise angesprochen hatten (PR), bei denen es jedoch innerhalb der ersten 12 Behandlungswochen nicht zu einem vollständigen klinischen

Ansprechen (CCR) kam, eine CCR nach Fortsetzung der Behandlung im Anschluss an die 12 Wochen. Die projizierte Zeit, die Läsionen mit partiellem Ansprechen (PR) benötigten, um später zu einem vollständigen klinischen Ansprechen (CCR) zu gelangen, betrug 168 Tage. Es wird empfohlen, Panretin Gel über einen anfänglichen Behandlungszeitraum von bis zu 12 Wochen anzuwenden. Bei Läsionen, die während dieser Zeit auf die Behandlung angesprochen haben, kann die Anwendung fortgesetzt werden, vorausgesetzt, dass sich das Ansprechen verbessert oder gleich bleibt und das Produkt nach wie vor vertragen wird. Spricht eine Läsion vollständig an, so sollte kein Panretin Gel mehr auf die ansprechende Läsion aufgetragen werden.

Zur Wirksamkeit von Panretin Gel bei Anwendung auf komplizierten Läsionen (z.B. bei Vorliegen eines Lymphödems) liegen keine Daten vor.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Konzentrationen von 9-*cis*-Retinsäure im Plasma wurden während klinischer Studien an Patienten mit AIDS-bedingten KS-Hautläsionen nach wiederholter mehrfach täglicher Anwendung von Panretin Gel über einen Zeitraum von bis zu 60 Wochen ausgewertet. Eine Untergruppe dieser Patienten wurde während der Behandlung von bis zu 64 Läsionen (Bereich 4-64 Läsionen, Median 11, 5 Läsionen) im Zeitraum von bis zu 44 Wochen (Bereich 2-44 Wochen, Median 15 Wochen) weiter beobachtet. In der letztgenannten Gruppe waren die gefundenen Werte und die Häufigkeit des Auftretens quantifizierbarer Plasmakonzentrationen an 9-*cis*-Retinsäure bei KS-Patienten nach Anwendung des Arzneimittels mit den gefundenen Werten und der Häufigkeit des Auftretens quantifizierbarer Plasmakonzentrationen natürlich vorkommender 9-*cis*-Retinsäure bei unbehandelten Individuen vergleichbar.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

### Toxikologie

In einer 28 Tage dauernden Studie zur dermalen Toxikologie wurden Ratten drei Alitretinoin-Dosierungen (0,01%, 0,05% oder 0,5%) in einer topischen Gelformulierung verabreicht. Zu den Beobachtungen an der Anwendungsstelle zählten Erythem, Verdickung der Epidermis, Schuppenbildung und Loslösen des Stratum corneum. Klinisch-pathologische Auswertungen ergaben signifikant erhöhte absolute Werte bei den polymorphkernigen Leukozyten, signifikant erhöhte Monozytenwerte, einen signifikant erhöhten Prozentsatz Monozyten und einen signifikant verringerten Prozentsatz an Lymphozyten beim Differentialblutbild der weißen Blutkörperchen am 29. Tag bei Ratten, die mit 0,5%igem Alitretinoin-Gel behandelt worden waren. Klinisch-chemische Auswertungen ergaben biologisch relevante signifikante Anstiege beim mittleren BUN- und alkalische Phosphatase-Wert bei Weibchen nach 28tägiger Behandlung. Sowohl bei der männlichen als auch bei der weiblichen Gruppe war am 29. Tag der Serum-LDL-Wert erhöht. Nach dem 14-Tage-Zeitraum existierten keine biologisch relevanten Unterschiede bezüglich der Hämatologie oder Serumchemie. Die beobachteten Anstiege im Mittel des Verhältnisses von Herzgewicht zu terminalem Körpergewicht sind hauptsächlich auf die Unterschiede bei den terminalen Körpergewichten zurückzuführen. Nach der Behandlung mit 0,5%igem Alitretinoin-Gel waren die mittleren Plasmakonzentrationen bei den weiblichen Raten im Allgemeinen unterhalb der unteren Nachweisgrenze (5 nMol). Die mittleren Plasmakonzentrationen bei den männlichen Ratten betragen etwa 200 nMol. Im Gegensatz zu diesen Beobachtungen an der Ratte stiegen die Plasmakonzentrationen an 9-*cis*-Retinsäure bei KS-Patienten, die Panretin Gel auftrugen, niemals über 0,638 ng/ml (2,13 nMol). Dieser Spiegel beträgt ungefähr 1/100 der mittleren Konzentration, die an männlichen Ratten gemessen wurde.

### Genotoxizität

Das genotoxische Potential von Alitretinoin wurde mit dem Ames-Test, dem *in-vivo* Maus-Mikronukleustest, dem Chromosomenaberrationstest an menschlichen Lymphozyten sowie dem CHO-Zellmutationstest untersucht. Das Arzneimittel erwies sich als nicht genotoxisch.

## Karzinogenese, Mutagenese, Fruchtbarkeitsstörungen

Zur Bestimmung des karzinogenen Potentials von Alitretinoin wurden keine Untersuchungen durchgeführt. Das mutagene Potential wurde jedoch ausgewertet, und Alitretinoin erwies sich im Ames-Test, im *in-vivo*-Maus-Mikronukleustest, im Chromosomenaberrationstest an menschlichen Lymphozyten und im CHO-Zellmutationstest als negativ.

## Teratogenität

In einer oralen Dosisfindungsstudie am Kaninchen induzierte Alitretinoin in einer Dosis, die der 35fachen der topischen Dosis für den Menschen betrug, starke Missbildungen. Diese Dosis ergab beim Kaninchen Plasmakonzentrationen, die mehr als dem 60fachen der höchsten beobachteten Plasmakonzentration bei KS-Patienten nach topischer Anwendung von Parentin Gel entsprachen. Im Anschluss an die orale Verabreichung von Dosen, die dem 12fachen der topischen Dosis für den Menschen entsprachen wurden beim Kaninchen keine starken Missbildungen beobachtet (diese führten zu Plasmakonzentrationen, die dem 60fachen der höchsten beobachteten Plasmakonzentration bei KS-Patienten im Anschluss an die topische Anwendung des Gels entsprachen). Es wurde jedoch eine verstärkte Fusion der Sternebrae beobachtet.

## Phototoxizität

Das phototoxische Potential von Alitretinoin wurde aufgrund seiner chemischen Eigenschaften und auf Grund von Informationen aus einer Reihe von *in-vitro*-Tests beurteilt. Die Ergebnisse lassen vermuten, dass Alitretinoin Licht im UV-Bereich absorbiert und einem lichtbedingten Abbau zu anderen Isomeren (hauptsächlich all-trans-Retinsäure) unterliegt. Es wurde gezeigt, dass Alitretinoin aufgrund einer Histidin- und Photoproteinbindung ein schwaches Potential als Lichtreizstoff besitzt. In *in-vitro*-Tests auf Zellgrundlage wirkte Alitretinoin schwach phototoxisch.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Ethanol  
Macrogol 400  
Hydroxypropylcellulose  
Butylhydroxytoluol

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden. Die Anwendung von anderen topischen Produkten auf behandelten KS-Läsionen ist zu vermeiden. Panretin Gel ist nicht gleichzeitig mit DEET-haltigen Produkten anzuwenden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

Ungeöffnet: 3 Jahre.

Nach Anbruch: In der Tube eventuell noch vorhandene Gelreste sind 90 Tage nach Anbruch zu entsorgen.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25 °C lagern.  
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.  
Das Behältnis fest verschlossen halten.

Nach dem Öffnen der Tube für die Anwendung muss die Tubenkappe wieder aufgesetzt und fest geschlossen werden, um den Verschluss luftdicht zu machen. Geöffnete Panretin Gel Tuben dürfen nicht oberhalb von 25 °C aufbewahrt werden und sind vor starkem Licht und starker Hitze (z.B. direkter Sonnenbestrahlung) zu schützen.

#### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Panretin Gel wird in einer epoxybeschichteten Aluminiumtube zum Mehrfachgebrauch mit 60 Gramm geliefert.

Jeder Karton enthält eine Tube Gel.

#### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Panretin Gel enthält Alkohol; von offener Flamme fernhalten.

### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Eisai GmbH  
Lyoner Straße 36  
60528 Frankfurt am Main  
Deutschland  
E-mail: medinfo\_de@eisai.net

### **8. ZULASSUNGSNUMMER IM ARZNEIMITTELREGISTER DER GEMEINSCHAFT**

EU/1/00/149/001

### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 11. Oktober 2000

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 27. September 2010

### **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## ANHANG II

- A. **INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. **BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- C. **SPEZIFISCHE AUFLAGEN, DIE VOM INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN ZU ERFÜLLEN SIND**

Arzneimittel nicht für den Verkehr zugelassen

**A INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Hersteller, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

Oder

Eisai GmbH  
Lyoner Straße 36  
60528 Frankfurt am Main  
Deutschland

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

**B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH, DIE DEM INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN AUFERLEGT WERDEN**

Arzneimittel, das der eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN HINSICHTLICH DER SICHEREN UND WIRKSAMEN ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

Nicht zutreffend.

- **SONSTIGE BEDINGUNGEN**

Nicht zutreffend.

**C. SPEZIFISCHE AUFLAGEN, DIE VOM INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN ZU ERFÜLLEN SIND**

Nicht zutreffend.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

Arzneimittel nicht länger zugelassen

**A. ETIKETTIERUNG**



**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS**

**TEXT AUF UMKARTON UND TUBETIKETT**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Panretin Gel 0,1 %  
Alitretinoin

**2. WIRKSTOFF**

1 g Gel enthält 1 mg Alitretinoin (0,1 %).

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Das Gel enthält außerdem Ethanol, Macrogol 400, Hydroxypropylcellulose, Butylhydroxytoluol.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Gel, 60 g

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zur kutanen Anwendung.  
Packungsbeilage beachten.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

Nicht zur Anwendung auf den Augen oder auf den Schleimhäuten bestimmt.  
Enthält Alkohol, von offener Flamme fernhalten.

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 25 °C lagern.  
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.  
Das Behältnis fest verschlossen halten.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Eisai GmbH  
Lyoner Straße 36  
60528 Frankfurt am Main  
Deutschland

**12. ZULASSUNGSNUMMER**

EU/1/00/149/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Panretin Gel 0,1 %

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

**B. PACKUNGSBEILAGE**

Arzneimittel nicht länger zugelassen

## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

### Panretin Gel 0,1% Alitretinoin

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Panretin und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Panretin beachten?
3. Wie ist Panretin anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Panretin aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist Panretin und wofür wird es angewendet?

Panretin gehört zu einer Wirkstoffgruppe, die mit Vitamin A verwandt ist und unter der Bezeichnung Retinoide bekannt ist.

Panretin wird bei Patienten mit AIDS-bedingtem Kaposi-Sarkom (KS) angewendet und dient zur Behandlung der KS-Läsionen:

- die sich nur auf der Haut befinden,
- die nicht auf Ihre HIV-Behandlung angesprochen haben,
- an denen die Haut oder Läsion nicht offen ist,
- an denen die umgebende Haut nicht geschwollen ist,
- wenn Ihr Arzt der Meinung ist, dass andere Behandlungen für Sie nicht geeignet sind.

KS innerhalb des Körpers wird von Panretin nicht beeinflusst.

#### 2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Panretin beachten?

**Panretin darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Alitretinoin oder ähnliche retinoidhaltige Arzneimittel sind
- wenn Sie allergisch gegen einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind
- wenn Sie schwanger sind
- wenn Sie planen, schwanger zu werden
- wenn Sie stillen
- für KS-Läsionen in der Nähe anderer Hautkrankheiten

**Bei Anwendung von Panretin ist folgendes besonders zu beachten**

- Panretin ist zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht zugelassen.
- Gel nicht auf oder in der Nähe empfindlicher Körperteile, wie Augen, Nasenlöchern, Mund, Lippen, Scheide, Penisspitze, Rektum oder Anus auftragen.

- Gel nicht auf die gesunde Haut, die eine KS-Läsion umgibt, auftragen. Panretin kann zu einer unerwünschten Hautreizung oder -rötung führen.
- Keine DEET (*N,N*-Diethyl-*m*-toluamid)-haltigen Insektenschutzmittel oder andere DEET-Produkte gleichzeitig mit Panretin anwenden.
- Behandelte Körperteile nicht zu lange dem Sonnenlicht oder einem anderen ultravioletten (UV) Licht (wie z.B. Bräunungslampen) aussetzen.
- Um starke Trockenheit oder starkes Jucken zu lindern, kann zwischen den Panretin Anwendungen eine rückfettende Salbengrundlage angewendet werden. Diese darf jedoch mindestens zwei Stunden vor oder nach der Anwendung von Panretin nicht aufgetragen werden.
- Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Anwendung von Panretin sowie einen Monat nach der Beendigung der Behandlung eine wirksame Methode der Empfängnisverhütung anwenden.

#### **Anwendung von Panretin zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen oder kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Die Anwendung von anderen Produkten auf Ihren behandelten KS-Läsionen, wie z.B. auf die Haut aufzutragende Insektenabwehrmittel, ist zu vermeiden.

#### **Anwendung von Panretin zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken**

Es wird empfohlen, dass Ihre Kost nicht mehr Vitamin A als die von Ihrem Arzt empfohlene Menge enthält.

#### **Schwangerschaft**

Wenn Sie schwanger sind oder daran denken, schwanger zu werden, darf Panretin NICHT angewendet werden. Ihr Arzt kann Sie genauer beraten.

#### **Stillzeit**

Während Sie Panretin anwenden, dürfen Sie Ihr Baby nicht stillen. Es ist darauf zu achten, dass Ihr Baby nicht mit Hautoberflächen, die vor kurzem mit Panretin behandelt worden sind, in Kontakt kommt.

#### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Es ist unwahrscheinlich, dass Panretin negative Auswirkungen auf Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Ihre Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, hat.

### **3. Wie ist Panretin anzuwenden?**

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Zum erstmaligen Öffnen Metallsicherheitsverschluss mit dem spitzen Teil der Kappe durchdrücken.

#### **Wie Panretin Gel anzuwenden ist: Nur zur kutanen Anwendung (Anwendung auf der Haut)**

Zu Beginn Panretin Gel zweimal pro Tag auftragen und zwar einmal am Morgen und einmal am Abend. Später wird Ihr Arzt entscheiden, wie oft Sie das Gel auftragen sollen; dies hängt von der Reaktion Ihres KS und gegebenenfalls auftretenden Nebenwirkungen ab.

Panretin Gel auf die KS-Läsionen mit einem sauberen Finger auftragen. Die ganze Oberfläche jeder Läsion, die Sie behandeln möchten, dick mit dem Gel bestreichen. Das Gel braucht nicht in die Läsion eingerieben zu werden. Gel nicht auf die Läsion umgebende gesunde Haut auftragen. Reizungen oder Rötungen, die auftreten, können dadurch vermieden werden, dass das Gel vorsichtig ausschließlich auf

die Oberfläche der KS-Läsion selbst aufgetragen wird. Bei richtiger Anwendung ist nach der Beendigung des Auftragens noch etwas Gel auf der Oberfläche der Läsion sichtbar.

- Der bzw. die Finger, die Sie zum Auftragen des Gels benutzt haben, sowie gesunde Haut, die mit dem Gel in Kontakt gekommen ist, sind sofort nach dem Auftragen mit einem Papiertuch abzuwischen. Hände mit Wasser und Seife waschen und die gesunde Haut, die mit dem Gel in Kontakt gekommen ist, abwischen.
- Gel drei bis fünf Minuten trocknen lassen und die behandelte Fläche erst dann mit loser Kleidung bedecken. Behandelte Läsionen nicht mit Verband- oder anderem Material abdecken.
- Zum Baden oder Duschen wird eine milde Seife empfohlen.
- Wenn Sie glauben, dass Panretin zu stark oder nicht stark genug wirkt, so wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Mindestens drei Stunden nach jeder Anwendung nicht duschen, baden oder schwimmen.
- Behandelte Flächen nicht kratzen.
- Panretin enthält Alkohol. Von offener Flamme fernhalten.

Über die Behandlungsdauer entscheidet Ihr Arzt.

- Seien Sie nicht enttäuscht, wenn Sie keine unmittelbare Besserung bemerken.
- Eine sichtbare Besserung ist manchmal erst nach 12 Wochen festzustellen.
- Treten die ersten Anzeichen einer Besserung auf, so brechen Sie bitte die Behandlung nicht ab.
- Beim Auftreten von Nebenwirkungen auf der Haut kann es erforderlich sein, die Anwendungen pro Tag zu reduzieren oder die Behandlung mit Panretin kurzfristig abzubrechen. Es ist wichtig, dass Sie sich an Ihren Arzt wenden, der Ihnen die entsprechenden Anweisungen geben wird.

**Wenn Sie eine größere Menge von Panretin angewendet haben, als Sie sollten**  
Bezüglich einer Überdosierung von Panretin ist nichts bekannt.

**Wenn Sie die Anwendung von Panretin vergessen haben**

Das nächste Mal die Dosis nicht verdoppeln, um das Ausfallen einzelner Behandlungen zu kompensieren. Die nächste Dosis zum üblichen Zeitpunkt auftragen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

#### 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Die Nebenwirkungen treten aller Wahrscheinlichkeit nach dort auf, wo Panretin aufgetragen wurde, typischerweise tritt zuerst Rötung auf. Wird Panretin weiterhin aufgetragen, so kann sich die Rötung und Reizung verstärken, und es können Schwellungen am Auftragungsort entstehen. Werden Ihnen die Nebenwirkungen zu unangenehm und werden die Symptome Rötung und Reizung, Ausschlag, Schwellung oder Schmerzen intensiver, so sollten Sie sich zwecks Veränderung der Dosierung Ihrer Behandlung an Ihren Arzt wenden. Die meisten Patienten können Panretin weiterhin anwenden, wobei die Anzahl der Anwendungen pro Tag geändert wird. Manchmal muss die Behandlung unterbrochen werden. Ihr Arzt wird Sie hierüber informieren.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden an der Haut, auf die Panretin aufgetragen wurde, beobachtet:

Sehr häufig (die bei mehr als 1 von 10 Behandelten auftreten können):

Ausschlag, Schuppenbildung, Reizung, Rötung

Aufspringen der Haut, Schorfbildung, Krustenbildung, Absonderung von Flüssigkeit, Nässen

Schmerzen, starkes Brennen, Wundsein

Juckreiz

Häufig (die bei weniger als 1 von 10, aber mehr als 1 von 100 Behandelten auftreten können):

Blättern, Abschälen der Haut, trockene Haut  
Anschwellen, Entzündung  
Brennen, Kribbeln  
Blutungen  
Hautverfärbungen  
Hautgeschwüre

Selten (die bei weniger als 1 von 100, aber mehr als 1 von 1000 Behandelten auftreten können):

Infektionen  
Allergische Reaktionen  
Geschwollene Lymphdrüsen  
Blässe

Wenn Ihnen die Nebenwirkungen zu unangenehm werden, fragen Sie bitte Ihren Arzt so rasch wie möglich um Rat.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

#### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden können.

#### **5. Wie ist Panretin aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem unten auf der Tube angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden.

Nicht über 25 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Das Behältnis gut verschlossen halten. Tube jedes Mal nach der Verwendung mit der Kappe gut verschließen.

Nach dem Öffnen innerhalb von 90 Tagen verbrauchen.

Die Öffnung der Panretin Tube trägt einen Sicherheitsverschluss aus Metall. Ist dieser Verschluss beim ersten Öffnen der Packung beschädigt oder nicht sichtbar, Arzneimittel NICHT anwenden und der Apotheke zurückgeben.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft, die Umwelt zu schützen.

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### Was Panretin enthält

- Der Wirkstoff ist Alitretinoin. 1 g Gel enthält 1 mg Alitretinoin.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Ethanol, Macrogol 400, Hydroxypropylcellulose sowie Butylhydroxytoluol.

### Wie Panretin aussieht und Inhalt der Packung

Panretin ist ein durchsichtiges gelbes Gel. Er wird in einer epoxybeschichteten Aluminiumtube zum Mehrfachgebrauch mit 60 Gramm geliefert.

Jeder Karton enthält eine Tube Gel.

### Pharmazeutischer Unternehmer

Eisai GmbH  
Lyoner Straße 36  
60528 Frankfurt am Main  
Deutschland  
**E-mail: medinfo\_de@eisai.net**

### Hersteller

Eisai Manufacturing Limited  
Mosquito Way  
Hatfield  
Hertfordshire  
AL10 9SN  
Vereinigtes Königreich

Oder

Eisai GmbH  
Lyoner Straße 36  
60528 Frankfurt am Main  
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

### 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)

### 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)



**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)

**Latvija**

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

**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 Farmacéutica, 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

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.