

Medicamento con autorización anulada

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Panretin gel 0,1%

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 g de gel contiene 1 mg de alitretinoína (al 0,1%)

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Gel.

Gel amarillo transparente.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Panretin gel está indicado para el tratamiento local de las lesiones cutáneas en los pacientes con sarcoma de Kaposi (SK) relacionado con el SIDA cuando:

- las lesiones no están ulceradas ni son linfadenomasas
- no se requiere tratamiento del SK visceral
- las lesiones no responden al tratamiento antirretroviral sistémico
- no son adecuadas la radioterapia ni la quimioterapia

4.2 Posología y forma de administración

Posología

El tratamiento con Panretin se iniciará y mantendrá bajo la supervisión de un médico especialista con experiencia en el tratamiento de los pacientes con SK.

Varones

Los pacientes se aplicarán Panretin sobre las lesiones cutáneas del SK en cantidad suficiente para cubrir cada lesión con una cantidad generosa.

Frecuencia de la aplicación

Los pacientes se aplicarán inicialmente Panretin dos veces al día sobre las lesiones cutáneas del SK. La frecuencia de la aplicación se aumentará de forma escalonada hasta tres o cuatro veces al día según la tolerancia individual de cada lesión, dejando transcurrir no menos de dos semanas entre cada aumento de dosis. La frecuencia de la aplicación se ajustará independientemente en cada lesión. Si aparece algún signo de toxicidad en la zona de la lesión, se reducirá la frecuencia de la aplicación según se describe más adelante. No hay datos sobre la eficacia de Panretin cuando se aplica con una frecuencia menor de dos veces al día.

La irritación cutánea local se puede valorar según la escala de cinco puntos que se muestra en la Tabla 1. Las normas para el ajuste del tratamiento necesario según la toxicidad cutánea relacionada con el tratamiento se especifican en la Tabla 2.

Tabla 1 Valoración de la irritación cutánea local

GRADO	SIGNOS CLÍNICOS DEFINITORIOS
0 = Ninguna reacción	Ninguno
1 = Leve	Coloración rosa a roja definida
2 = Moderada	Aumento del enrojecimiento, posible edema
3 = Grave	Muy roja, con edema, con o sin vesiculaciones
4 = Muy grave	Muy roja, inflamada y con edema, con o sin signos de formación de vesículas bullosas y necrosis

Tabla 2 Normas de ajuste según la toxicidad limitante del tratamiento

IRRITACIÓN CUTÁNEA LOCAL (Valorada según la Tabla 1)	AJUSTES DEL TRATAMIENTO
Grado 0, 1 ó 2	No se requiere ninguna acción, excepto continuar con la monitorización.
Grado 3	Se deberá reducir la frecuencia del tratamiento para esa lesión o suspenderlo. Cuando la irritación cutánea mejore hasta un grado 0 ó 1, se reiniciará el tratamiento dos veces al día, aumentando la frecuencia cada dos semanas según tolerancia.
Grado 4	Igual que ante una irritación de grado 3. No obstante, el tratamiento no se reiniciará si se produce una toxicidad de grado 4 con una frecuencia de aplicación menor de dos veces al día.

Duración de la aplicación

Se recomienda que Panretin se aplique sobre las lesiones durante un periodo inicial de 12 semanas. Se interrumpirá el tratamiento de las lesiones que no hayan demostrado un descenso del área o de la altura en la semana 12.

En el caso de lesiones en las que se haya reducido la altura o el área en la semana 12, las aplicaciones continuarán siempre que se observe una mejoría continuada o al menos el mantenimiento de la respuesta, y que el producto continúe siendo tolerado.

Se interrumpirá el tratamiento de cualquier lesión que se haya resuelto completamente según la valoración clínica.

Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento

Los pacientes se lavarán las manos antes y después de las aplicaciones; no es necesario usar guantes. Se debe dejar secar el gel entre tres y cinco minutos antes de cubrir las lesiones con la ropa. Se evitará el vendaje oclusivo.

Se evitará la aplicación del gel sobre la piel normal que rodea las lesiones.

El gel no se aplicará cerca de los ojos ni en las superficies mucosas u oculares. Se evitará ducharse, bañarse o nadar, al menos hasta tres horas después de cada aplicación.

Mujeres

No se ha establecido la seguridad y eficacia del producto en mujeres, debido a la escasez de datos clínicos. El sarcoma de Kaposi relacionado con el SIDA no es frecuente en esta población.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Panretin gel en niños de menos de 18 años.

No se dispone de datos.

Panretin no está autorizado para su uso en niños y adolescentes menores de 18 años.

Ancianos

No hay recomendaciones específicas para el uso en ancianos (mayores de 65 años de edad). El sarcoma de Kaposi relacionado con el SIDA no es frecuente en esta población.

Pacientes con insuficiencia renal o hepática

No hay datos sobre el uso de Panretin gel en pacientes con insuficiencia renal o hepatopatía. Los estudios farmacocinéticos indican que el rango y frecuencia de detección de las concentraciones plasmáticas cuantificables del ácido 9-*cis*-retinoico en los pacientes con SK después de la aplicación del fármaco fueron comparables al rango y frecuencia de detección de las concentraciones plasmáticas cuantificables del ácido 9-*cis*-retinoico circulante natural que se encuentra en los sujetos no tratados (ver la sección 5.2). Desde un punto de vista teórico, no es necesario un ajuste de dosis en los pacientes con insuficiencia renal o hepatopatía, pero estos pacientes se deberán vigilar estrechamente y se reducirá la frecuencia del tratamiento, o se interrumpirá si se presentan reacciones adversas.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los retinoides en general, al principio activo alitretinoína o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Embarazo y lactancia (ver la sección 4.6).
- Mujeres que planeen quedarse embarazadas.
- Tratamiento de las lesiones del SK muy próximas a otro tipo de lesiones cutáneas.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Los retinoides, como grupo, se han asociado con la fotosensibilidad. No hay publicaciones sobre la fotosensibilidad relacionada con el uso de Panretin gel en los ensayos clínicos. No obstante, los pacientes procurarán minimizar la exposición de las zonas tratadas a la luz solar u otras luces ultravioletas (UV) (ver la sección 5.3).

Se recomienda que la ingesta diaria de vitamina A en la dieta no supere la Ingesta Diaria Recomendada.

La alitretinoína puede provocar daños en el feto. Las mujeres en edad fértil deberán usar un método fiable de anticoncepción durante el tratamiento con Panretin gel (ver la sección 4.6) y hasta un mes después de su interrupción.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Debe evitarse el uso de otros productos tópicos sobre las lesiones del SK tratadas con Panretin. Se puede utilizar aceite mineral entre las aplicaciones de Panretin para prevenir la excesiva sequedad o el prurito. No obstante, no se aplicará el aceite mineral al menos durante dos horas antes o después de la aplicación de Panretin.

No se recomienda que los pacientes apliquen Panretin gel junto con productos que contengan *N,N*-dietil-*m*-toluamida (DEET), un componente habitual de los productos repelentes de insectos. Los estudios de toxicología animal han demostrado que aumenta la toxicidad del DEET cuando éste se incluye como parte de la formulación.

El rango y frecuencia de la detección de las concentraciones plasmáticas cuantificables del ácido 9-*cis*-retinoico en los pacientes con SK que se aplican el fármaco sobre un máximo de 64 lesiones fueron comparables con los valores respectivos en los pacientes no tratados. Por lo tanto, la posibilidad de interacción con los fármacos sistémicos es baja.

En los estudios controlados con vehículo no se encontraron signos clínicos de interacciones farmacológicas con los fármacos antirretrovirales sistémicos, incluyendo los inhibidores de la proteasa, con los antibióticos macrólidos y los antifúngicos azólicos. Aunque no se dispone de datos, es posible que la administración simultánea de fármacos que inducen las isoenzimas CYP reduzca los niveles circulantes de alitretinoína, con un posible efecto negativo sobre la eficacia de Panretin gel.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y hasta un mes tras finalizar el mismo.

Los hombres que utilicen Panretin deben tomar precauciones para garantizar que sus parejas no se queden embarazadas.

Embarazo

Los retinoides administrados por vía oral se han asociado con anomalías congénitas. Generalmente, se asume que los retinoides administrados por vía tópica producen una baja exposición sistémica debido a que la absorción dérmica es mínima, siempre y cuando se utilicen de conformidad con la información contenida en la ficha técnica. Sin embargo, pueden aparecer factores individuales (por ejemplo, daños en la barrera cutánea, uso excesivo) que contribuyan a aumentar la exposición sistémica.

En los conejos, se ha demostrado que la alitretinoína es teratogénica a dosis que dieron lugar a concentraciones plasmáticas en torno a 60 veces la concentración plasmática mayor observada en los pacientes varones con SK después de la aplicación tópica del gel. No obstante, actualmente no se sabe hasta qué punto el tratamiento tópico con Panretin gel aumenta las concentraciones plasmáticas del ácido 9-*cis*-retinoico en las mujeres con SK por encima de los niveles que se producen normalmente; por lo tanto, Panretin está contraindicado (ver sección 4.3) en el embarazo o en las mujeres que planeen quedarse embarazadas. Si el producto se usa durante el embarazo o si la paciente se queda embarazada mientras toma este medicamento, se debe interrumpir el tratamiento.

Lactancia

Se desconoce si este fármaco se excreta en la leche materna. Según las concentraciones plasmáticas que se observan en las pacientes, es posible que las concentraciones del ácido 9-*cis*-retinoico supongan un bajo riesgo para el lactante. Sin embargo, debido a la posibilidad de reacciones adversas que se podrían producir en los lactantes por el uso de Panretin gel, las madres interrumpirán la lactancia antes de utilizar el fármaco y no iniciarán la lactancia de nuevo mientras lo utilicen.

Se evitará que la piel del recién nacido entre en contacto con zonas de la piel en las cuales se haya aplicado Panretin recientemente. Se recomienda que las madres infectadas por el VIH no alimenten a sus hijos dando el pecho para evitar el riesgo de transmisión del virus.

Fertilidad

No se han realizado estudios específicos sobre la fertilidad en hombres o en mujeres. Sin embargo, la alitretinoína es teratogénica, por lo que tanto los hombres como las mujeres deben tomar las precauciones adecuadas para evitar el embarazo.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Panretin gel es para uso cutáneo y no es probable que afecte a la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas que se asocian con el uso de Panretin gel en el SK relacionado con el SIDA se producen casi exclusivamente en la zona de aplicación. La toxicidad cutánea habitualmente comienza como un eritema; si se continúa la aplicación de Panretin gel, el eritema aumentará y aparecerá edema. La toxicidad dérmica puede ser limitante del tratamiento, con un eritema, edema y vesiculaciones

intensas. Cuando se aplicó Panretin gel, el 69,1% de los pacientes presentó reacciones adversas al fármaco en la zona de aplicación.

En la tabla 3 se muestran las siguientes reacciones adversas observadas en la zona de aplicación que se notificaron durante los ensayos clínicos realizados en pacientes con un SK. La frecuencia de reacciones adversas se clasificó como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$). Se indican términos literales entre paréntesis.

Tabla 3 Reacciones adversas notificadas en pacientes en ensayos clínicos

Clasificación de órganos del sistema (Terminología MedDRA)	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Linfadenopatía
Trastornos del sistema nervioso		Parestesia (punzada, cosquilleo)	
Trastornos vasculares		Hemorragia (sangrado en las lesiones o alrededor de ellas), edema (edema, hinchazón, inflamación), edema periférico	Flebitis, trastorno vascular
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Trastorno de la piel (agrietamiento, costra, endurecimiento, excoriación, drenaje, supuración), erupción (eritema, enrojecimiento, descamación, irritación, dermatitis), prurito (picazón, prurito)	Úlcera de la piel, drenaje seroso, dermatitis exfoliativa (desprendimiento, pelado, descamación, exfoliación), cambio de color de la piel (coloración marrón, hiperpigmentación circundante, palidez), piel seca	Celulitis, erupción vesicoampollar, erupción maculopapular, reacción alérgica
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor (escozor, dolor, dolorimiento)		Infección, incluida la infección bacteriana

La seguridad de Panretin gel se ha valorado en ensayos clínicos con más de 469 pacientes con un SK relacionado con el SIDA, 439 de los cuales fueron tratados con una concentración de alitretinoína al 0,1%.

La incidencia de alteraciones cutáneas, ulceraciones cutáneas, dolor y exantema relacionadas con el fármaco parece ser mayor en los pacientes que se aplican Panretin gel cuatro veces al día que en los que se aplican el fármaco con menor frecuencia. No obstante, la incidencia de otras reacciones adversas relacionadas con el fármaco igualmente frecuentes, como prurito, edemas, dermatitis exfoliativa y piel seca, no parece aumentar en función de la frecuencia de la aplicación.

La incidencia de exantema leve a moderado (todos los acontecimientos, independientes de la causalidad) fue menor en los pacientes tratados durante menos de 16 semanas que en los tratados durante 16 semanas o más (leve, 33% frente a 63%; moderado, 29% frente a 43%). La incidencia de exantemas cutáneos graves fue independiente de la duración del tratamiento (10% en ambos casos).

La toxicidad cutánea local asociada con el tratamiento con Panretin gel se resolvió en general cuando se ajustó o interrumpió el tratamiento (ver sección 4.2).

Sólo se describieron dos reacciones adversas graves (sepsis y celulitis en el mismo paciente).

Las reacciones adversas observadas con Panretin gel son similares a las observadas con otros retinoides tópicos. Es poco probable que se observen con el uso de Panretin gel los efectos secundarios

sistémicos indeseables asociados con los retinoides orales, ya que el rango y frecuencia de las concentraciones de niveles plasmáticos cuantificables del ácido 9-*cis*-retinoico después de la aplicación del fármaco fueron comparables con el rango y frecuencia de las concentraciones plasmáticas cuantificables del ácido 9-*cis*-retinoico circulante natural en los sujetos no tratados.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No se han descrito casos de sobredosis.

Es improbable la toxicidad sistémica después de una sobredosis aguda tras la aplicación cutánea de Panretin gel.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: otros fármacos antineoplásicos, código ATC: LO1XX22

Aunque se piensa que la acción molecular de la alitretinoína está mediada por la interacción con los receptores retinoides, se desconoce el mecanismo de acción exacto de este fármaco en el tratamiento tópico de las lesiones cutáneas del SK relacionado con el SIDA. La alitretinoína (ácido 9-*cis*-retinoico), una hormona endógena natural relacionada con la vitamina A, se une a todos los subtipos de receptores intracelulares conocidos (RAR α , RAR β , RAR γ , RXR α , RXR β , RXR γ) activándolos. Una vez activados, estos receptores funcionan como factores de transcripción dependientes del ligando que regulan la expresión de genes específicos. La regulación de la expresión de los genes por la alitretinoína controla el proceso de diferenciación celular en células tanto normales como neoplásicas. La eficacia de Panretin gel en el tratamiento de las lesiones del SK puede estar relacionada con la capacidad demostrada de la alitretinoína para inhibir el crecimiento *in vitro* de las células del SK.

Es de esperar que Panretin gel tenga únicamente efectos terapéuticos locales y que no tenga papel alguno en la prevención o tratamiento del SK visceral.

Dos ensayos controlados, multicéntricos, aleatorizados y doble ciego con grupos paralelos en fase III proporcionaron los datos de la eficacia de Panretin gel en el tratamiento de las lesiones índice cutáneas del SK (Tabla 4). Se evaluaron las tasas de respuesta de los pacientes utilizando los criterios del Grupo de Ensayos Clínicos en el SIDA (ACTG) para la respuesta de las lesiones en el SK. El Estudio 1 incluyó una fase abierta en la cual los propios pacientes se decidían a incluirse. El Estudio 2 fue seguido por un estudio abierto (Estudio 2a), que incluyó solamente aquellos pacientes que decidieron continuar desde el Estudio 2.

Tabla 4 Mejor respuesta según los criterios del ACTG para la fase controlada con vehículo

	Estudio 1 (TID, QID) ¹		Estudio 2 (BD) ²	
	Panretin N= 134	Vehículo N=134	Panretin N=62	Vehículo N=72
Respuesta clínica completa (RCC) %	0,7	0,0	1,6	0,0
Respuesta parcial (RP) %	34,3	17,9	35,5	6,9
Enfermedad estable %	50,0	59,0	43,5	58,3
Enfermedad progresiva %	14,9	23,1	19,4	34,7
Respuesta global %	35,1	17,9 p=0,002	37,1	6,9 p= 0,00003

1. La pauta de dosis que se especificó en el protocolo fue la aplicación tres veces al día (TID), aumentando a cuatro veces al día (QID) después de dos semanas, con ajustes a la baja en caso de toxicidad.
2. La pauta de dosis que se especificó en el protocolo era solamente la aplicación dos veces al día (BD), con ajustes a la baja en caso de toxicidad.

En la fase de estudio abierto del Estudio 1 (N = 184), la tasa de respuesta global aumentó al 66,7%. En el Estudio 2a (N = 99) la tasa de respuesta global aumentó hasta el 56,1%.

En el Estudio 1, de los 110 pacientes que respondieron, 36 (33%) recidivaron estando todos ellos menos 4, todavía en tratamiento activo.

Las tasas de respuesta se analizaron tanto por cada paciente como unidad de análisis como utilizando cada lesión. Las tasas de respuesta de cada lesión en los pacientes tratados con Panretin gel en los estudios en Fase III se incluyen en la Tabla 5.

Tabla 5 Lesión índice/indicadora¹ de respuesta en los pacientes durante las primeras 12 semanas de estudio en la fase inicial en ciego

	Pacientes con un número dado de respuestas en las lesiones índice/indicadoras (RCC o RP)			
	Estudio 1		Estudio 2	
	Panretin (N=134)	Vehículo (N=134)	Panretin (N=62)	Vehículo (N=72)
Número de lesiones que responden ^{2,3}	N % ⁴	N % ⁴	N % ⁴	N % ⁴
Al menos una	73 (54,5%)	42 (31,3%)	33 (53,2%)	21 (29,2%)
Al menos cuatro	27 (20,1%)	8 (6,0%)	8 (12,9%)	2 (2,8%)

1. Estudio 1, 6 lesiones índice; Estudio 2, hasta 8 lesiones índice
2. Cada lesión índice se valoró individualmente para respuesta
3. Las lesiones que respondieron durante las primeras 12 semanas del estudio, la fase inicial en ciego, confirmada al menos durante cuatro semanas del estudio (la confirmación de la respuesta se puede producir después de las 12 semanas en algunas lesiones en el Estudio 1).
4. Los porcentajes se calculan como el número de pacientes con lesiones que respondieron dividido por el número de pacientes en la fase inicial en ciego.

En un ensayo, el 29% de las lesiones que habían alcanzado una respuesta parcial (RP) pero que no habían alcanzado una respuesta clínica completa (RCC) en las primeras 12 semanas de tratamiento, desarrolló una RCC cuando se continuó el tratamiento más de 12 semanas. El tiempo proyectado para las lesiones que se encontraban en respuesta parcial (RP) para alcanzar más tarde una respuesta clínica completa (RCC) fue de 168 días. Se recomendó que se debería aplicar Panretin gel durante un periodo inicial del tratamiento hasta 12 semanas. En las lesiones que han respondido al tratamiento durante este tiempo, la aplicación puede continuar siempre que la respuesta mejore o se mantenga y el producto continúe siendo bien tolerado. Si se produce la respuesta completa de una lesión, no se realizará una nueva aplicación de Panretin gel en la lesión correspondiente.

No hay datos sobre la eficacia de Panretin gel cuando se aplica sobre las lesiones complicadas (p. ej., en presencia de un linfodema).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Las concentraciones plasmáticas del ácido 9-*cis*-retinoico se valoraron durante los ensayos clínicos en pacientes con lesiones cutáneas del SK relacionado con el SIDA después de la aplicación diaria múltiple repetida de Panretin gel hasta 60 semanas. Se siguió a un subgrupo de estos pacientes durante el tratamiento de un máximo de 64 lesiones (rango 4-64, mediana 11,5 lesiones) durante un máximo de 44 semanas (rango 2-44, mediana 15 semanas). En este último grupo, el rango y frecuencia de detección de las concentraciones plasmáticas cuantificables del ácido 9-*cis*-retinoico en los pacientes con SK después de la aplicación del fármaco fueron comparables al rango y frecuencia de detección de las concentraciones plasmáticas cuantificables del ácido 9-*cis*-retinoico circulante natural en los sujetos no tratados.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicología

Se administraron a ratas tres dosis de alitretinoína (0,01%, 0,05% ó 0,5%) en una formulación de gel tópico en un estudio de toxicología cutánea de 28 días. Los efectos observados en la zona de aplicación incluyeron el eritema, el engrosamiento epidérmico, la escamación y el aflojamiento del estrato córneo. Las evaluaciones de anatomía patológica incluyeron un aumento significativo en el recuento absoluto de leucocitos polimorfonucleares, el recuento de monocitos, el porcentaje de monocitos y el descenso del recuento diferencial de linfocitos en el día 29 de las ratas tratadas con alitretinoína gel al 0,5%. Las evaluaciones de química clínica demostraron un aumento significativo biológicamente relevante en el nivel medio de NUS y los valores de fosfatasa alcalina en las hembras después de 28 días de tratamiento. Los niveles de LDL séricas aumentaron tanto en los grupos de machos como de hembras en el día 29. No se encontraron diferencias hematológicas o en la química sérica biológicamente relevantes después de un periodo de 14 días. Los aumentos observados en las diferencias medias de la relación entre el peso del corazón y el peso corporal final se atribuyeron principalmente a las diferencias en los pesos corporales terminales. Después del tratamiento con alitretinoína gel al 0,5%, las concentraciones plasmáticas medias en las ratas hembra se situaron generalmente por debajo del límite inferior de cuantificación (5 nMol) y las concentraciones plasmáticas medias en las ratas macho se situaron en torno a los 200 nMol. Por el contrario a estos resultados obtenidos en las ratas, las concentraciones plasmáticas del ácido 9-*cis*-retinoico en los pacientes con SK que se aplicaban Panretin gel nunca superaron los 0,638 ng/ml (2,13 nMol). Este nivel oscila en torno a 1/100 la concentración media medida en las ratas macho.

Genotoxicidad

Se estudió el potencial genotóxico de la alitretinoína utilizando el test de Ames, la valoración *in vivo* de micronúcleos de ratón, la prueba de aberraciones cromosómicas en los linfocitos humanos y el test CHO de mutación celular. El fármaco no resultó genotóxico.

Carcinogénesis, mutagénesis, y alteraciones de la fertilidad

No se han realizado estudios para determinar el potencial carcinogénico de la alitretinoína. No obstante, se ha evaluado su potencial mutagénico y la alitretinoína dio resultados negativos en el test de Ames, en la valoración *in vivo* de micronúcleos en el ratón, la prueba de aberraciones cromosómicas en los linfocitos humanos y en el test CHO de mutación celular.

Teratogénesis

En un estudio de rango de dosis oral en los conejos, la alitretinoína indujo malformaciones macroscópicas a una dosis 35 veces la dosis tópica en el hombre. Esta dosis en los conejos dio lugar a concentraciones plasmáticas más de 60 veces mayores que la concentración plasmática observada en los pacientes con SK después de la aplicación tópica de Panretin gel. No se observaron malformaciones macroscópicas después de la administración oral a los conejos de dosis 12 veces la

dosis tópica en el hombre (dando lugar a concentraciones plasmáticas 60 veces la concentración plasmática mayor observada en los pacientes con SK después de la aplicación tópica del gel). Sin embargo, se observó una tasa aumentada de esternebras fusionadas.

Fototoxicidad

Se valoró el potencial de fototoxicidad de la alitretinoína según sus propiedades químicas y los datos derivados de una batería de pruebas *in vitro*. Los resultados sugieren que la alitretinoína absorbe la luz en el espectro UV y está sujeta a la fotodegradación a otros isómeros (predominantemente, ácido *trans*-retinoico). Se demostró que la alitretinoína tiene un potencial débil de ser fotoirritante basado en la histidina y en la unión a fotoproteínas. En las valoraciones *in vitro* basadas en células, la alitretinoína mostró un débil potencial fototóxico.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Etanol
Macrogol 400
Hidroxipropilcelulosa
Butilhidroxitolueno

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros. Se evitará el uso de otros productos tópicos en las lesiones tratadas del SK. Panretin gel no se utilizará junto con productos que contengan DEET.

6.3 Periodo de validez

Sin abrir: 3 años

En uso: el tubo con la cantidad restante debe desecharse 90 días después de abrirlo por primera vez.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25 °C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.
Mantener el envase perfectamente cerrado.
Después de abrir el tubo para su aplicación, se deberá volver a tapar y cerrar perfectamente para proporcionar un cierre hermético. Los tubos abiertos de Panretin gel no se conservarán a temperatura superior a los 25 °C y se protegerán de la luz y el calor (p.ej., de la luz solar directa).

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Panretin gel se presenta en un tubo multiusos de aluminio recubierto de epoxi de 60 g.
Cada envase de cartón contiene un tubo de gel.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Panretin gel contiene alcohol. Mantener lejos de una llama desprotegida.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/00/149/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 11/octubre/ 2000
Fecha de la última renovación: 27/septiembre/ 2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

Medicamento con autorización anulada

ANEXO II

- A. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- C. OBLIGACIONES ESPECÍFICAS QUE DEBERÁ CUMPLIR EL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Medicamento con autorización anulada

A. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

O

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Alemania

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO IMPUESTAS AL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

- **CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

No procede.

- **OTRAS CONDICIONES**

No procede.

C. OBLIGACIONES ESPECÍFICAS QUE DEBERÁ CUMPLIR EL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

No procede.

Medicamento con autorización anulada

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

TEXTO DEL EMBALAJE EXTERIOR Y TEXTO DEL ETIQUETADO DEL ENVASE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Panretin gel 0,1%
alitretinoína

2. PRINCIPIO ACTIVO

1 g de gel contiene 1 mg de alitretinoína (al 0,1%)

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene también etanol, macrogol 400, hidroxipropilcelulosa, butilhidroxitolueno.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Gel, 60 g

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Para uso cutáneo.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

No se aplicará en los ojos o mucosas
Contiene alcohol, mantener lejos del fuego vivo

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25 °C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.
Mantener el envase perfectamente cerrado.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Alemania

12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/00/149/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACION EN BRAILLE

Panretin gel 0,1%

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

B. PROSPECTO

Medicamento con autorización anulada

Prospecto: información para el usuario

Panretin gel 0,1% Alitretinoína

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Panretin y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Panretin
3. Cómo usar Panretin
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Panretin
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Panretin y para qué se utiliza

Panretin pertenece a un grupo de medicamentos que están relacionados con la vitamina A y se conocen como retinoides.

Panretin se utiliza en los pacientes con un sarcoma de Kaposi (SK) relacionado con el SIDA y para el tratamiento de las lesiones del SK:

- que sólo afecten a la piel
- que no hayan respondido al tratamiento para el VIH
- en las que la piel o la lesión no esté rota
- cuando la piel circundante no esté inflamada
- cuando el médico piense que los demás tratamientos no son adecuados para usted.

Panretin no trata el SK en el interior del cuerpo.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Panretin

No use Panretin:

- si es alérgico a la alitretinoína o a medicamentos similares que contienen retinoides
- si es alérgico a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6)
- si usted está embarazada
- si planea quedarse embarazada
- si está lactando
- en lesiones del SK cercanas a otro tipo de lesiones cutáneas

Tenga especial cuidado con Panretin

- Panretin no está autorizado para su uso en niños y adolescentes menores de 18 años.
- No aplique el gel en las partes sensibles de su cuerpo, o cerca de ellas, como los ojos, los orificios nasales, la boca, los labios, la vagina, la punta del pene, el recto o el ano.
- No aplique el gel sobre la piel sana que rodea la lesión del SK. Panretin puede provocar una irritación o enrojecimiento no deseado sobre la piel sana.

- No use repelentes de insectos que contengan DEET (N,N-dietil-m-toluamida) u otros productos que contengan DEET cuando se utilice Panretin.
- Evite la exposición prolongada de la zona tratada a la luz solar u otra luz ultravioleta (UV) (como las lámparas de bronceado).
- Se puede usar aceite mineral entre las aplicaciones de Panretin para prevenir la excesiva sequedad o el picor. No obstante, el aceite mineral no se aplicará al menos durante dos horas antes o después de la aplicación de Panretin.
- Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método eficaz de anticoncepción mientras utilizan Panretin, y durante un mes más después de finalizar el tratamiento.

Otros medicamentos y Panretin

Evite el uso de otros productos que pueda utilizar en la piel, como repelentes de insectos, sobre las lesiones tratadas del SK

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Uso de Panretin con alimentos y bebidas

Se recomienda no ingerir más vitamina A en la dieta que la cantidad que su médico le sugiera.

Embarazo

NO USE Panretin si está embarazada o piensa quedarse embarazada. Su médico puede darle más información.

Lactancia

No alimente dando el pecho a su bebé mientras esté utilizando Panretin. Se deberá tener cuidado para no dejar que la piel de su bebé entre en contacto con áreas de su piel tratadas recientemente con Panretin.

Conducción y uso de máquinas:

Es poco probable que Panretin afecte a su capacidad para conducir o utilizar máquinas.

3. Cómo usar Panretin

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Para abrir por primera vez, usar la porción en punta del tapón para perforar el sello metálico de seguridad.

Cómo se aplica Panretin: sólo para uso cutáneo (sobre la piel)

Aplicar Panretin dos veces al día para empezar, una vez por la mañana y otra por la tarde. Posteriormente, su médico decidirá la frecuencia con que se deberá aplicar el gel, según la respuesta de su SK y los efectos secundarios que se presenten.

Aplice Panretin sobre las lesiones del SK usando un dedo limpio. Coloque un recubrimiento generoso de gel sobre toda la superficie de cada lesión que quiera tratar. No es necesario frotar el gel en la lesión. Debe evitar la aplicación del gel sobre la piel sana que rodea la lesión. La aplicación cuidadosa del gel sólo en la zona de la lesión del SK servirá para disminuir cualquier irritación o enrojecimiento que se pueda presentar. La aplicación correcta dejará parte del gel visible sobre la superficie de la lesión cuando haya terminado.

- Inmediatamente después de la aplicación, límpiense los dedos que haya utilizado para aplicar el gel y limpie cualquier zona de piel sana que haya tocado el producto con un pañuelo desechable. Lávese las manos usando agua y jabón y pase un paño sobre la piel sana que haya tocado el gel.

- Deje que el gel se seque durante tres a cinco minutos antes de cubrir una zona tratada con ropa suelta. No cubra las lesiones con ninguna venda u otro material.
- Se recomienda un jabón suave para el baño o la ducha.
- Si estima que la acción de Panretin es demasiado fuerte o débil, comuníquese a su médico o farmacéutico.
- Evite ducharse, bañarse o nadar al menos durante las tres horas siguientes a cualquier aplicación.
- Evite arañar las zonas tratadas.
- Panretin contiene alcohol. Mantener lejos de una llama desprotegida.

Su médico le indicará la duración del tratamiento.

- No debe desanimarse si no aprecia una mejoría inmediata.
- Puede tardar hasta 12 semanas en apreciarse una mejoría.
- No interrumpa el tratamiento ante el primer signo de mejoría.
- Puede que necesite reducir el número de aplicaciones diarias, o incluso dejar de usar Panretin durante un tiempo, si aparecen efectos secundarios sobre la piel. Es importante que consulte a su médico, quien le dirá qué debe hacer.

Si usa más Panretin del que debe

No hay experiencia con la sobredosis de Panretin.

Si olvidó usar Panretin

No use una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Aplique la siguiente dosis a la hora habitual.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, Panretin puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Lo más probable es que los efectos adversos ocurran en la zona en que se aplica Panretin, y habitualmente comienzan con un enrojecimiento. Si se continúa la aplicación de Panretin, pueden aumentar el enrojecimiento y la irritación, apareciendo una hinchazón en la zona de aplicación. Si sus efectos secundarios son demasiado incómodos, con un intenso enrojecimiento e irritación, eritema, hinchazón o dolor, deberá pedir consejo a su médico sobre el ajuste de la dosis de su tratamiento. La mayoría de los pacientes pueden continuar utilizando Panretin alterando el número de veces al día en que se aplica. En ocasiones, es necesario interrumpir el tratamiento, su médico le informará sobre esto.

Se han observado los siguientes efectos secundarios en la piel donde se ha aplicado Panretin:

Muy frecuentes (los cuales pueden presentarse en más de uno de cada 10 pacientes tratados):

Eritema, escamación, irritación enrojecimiento
 Agrietamiento, costras, postillas, drenajes y supuraciones
 Dolor, quemazón, sensación de dolor.
 Picores

Frecuentes (los cuales pueden presentarse en menos de uno de cada 10 pero en más de uno de cada 100 pacientes tratados):

Escamas, desprendimiento de la epidermis, piel seca
 Hinchazón, inflamación
 Escozor, parestesias
 Hemorragias
 Decoloración de la piel
 Úlceras cutáneas

Poco frecuentes (los cuales pueden presentarse en menos de uno de cada 100 pero en más de uno de cada 1.000 pacientes tratados):

Infección

Reacción alérgica

Ganglios linfáticos inflamados

Piel pálida

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Panretin

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el extremo del tubo.

No conservar a temperatura superior a 25 °C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Mantener el envase perfectamente cerrado. Usar siempre el tapón para cerrar el tubo perfectamente después de cada uso.

Una vez abierto, usar en 90 días.

La abertura del tubo de Panretin gel está cubierta por un sello metálico de seguridad. Si este sello se ha pinchado o no está visible cuando abra el tubo por primera vez, **NO LO USE** y devuelva el producto a la farmacia.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Panretin

- El principio activo es la alitretinoína. 1 g de gel contiene 1 mg de alitretinoína.
- Los demás componentes son etanol, macrogol 400, hidroxipropilcelulosa y butilhidroxitolueno.

Aspecto del producto y contenido del envase

Panretin es un gel amarillo transparente. Se presenta en un tubo multiusos de aluminio recubierto de epoxi de 60 g.

Cada envase de cartón contiene un tubo de gel.

Titular de la autorización de comercialización

Eisai GmbH

Lyoner Straße 36

60528 Frankfurt am Main

Alemania

E-mail: medinfo_de@eisai.net

Responsable de la fabricación

Eisai Manufacturing Limited
Mosquito Way
Hatfield
Hertfordshire
AL10 9SN
Reino Unido

O

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

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

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)

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)

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

Fecha de la última revisión de este prospecto

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.