

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Panretin 0,1 % geeli

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 g geeliä sisältää 1 mg alitretinoiinia (0,1 %)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Geeli.

Kirkas, keltainen geeli.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Panretin-geeli on tarkoitettu ihovaurioiden paikalliseen hoitoon potilaille, joilla on AIDS:iin liittyvä Kaposin sarkooma (KS), kun:

- vaurioissa ei ole ulkusta tai lymfödeema
- sisäelinten KS:n hoitoa ei tarvita
- systeeminen antiretroviroosi terapia ei tehoa vaurioihin
- radioterapia tai kemoterapia eivät tule kyseeseen

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Vain erikoislääkärin, jolla on kokemusta KS-potilaiden hoidosta, tulee aloittaa ja valvoa Panretin-hoitoa.

Miehet

Potilaiden tulee applikoida Panretinia iholla oleville KS-vaurioille riittävää geelimäärää käyttäen peittääkseen joka vaurion runsaalla kerroksella.

Antotiheys

Potilaiden tulee applikoida Panretinia aluksi kaksi kertaa päivässä kutaanisille KS-vaurioille. Käsittelytiheyttä voi aisteittain lisätä kolmeen tai neljään kertaan päivässä yksittäisen vaurion sietokyvyn mukaan, mutta annoksen lisäämiskertojen välin tulee kuitenkin olla vähintään kaksi viikkoa. Käsittelytiheys tulee suunnitella jokaiselle yksittäiselle vauriolle erikseen. Jos käsittelykohdan toksisuutta esiintyy, voidaan käsittelytiheyttä vähentää alla kuvatulla tavalla. Ei ole olemassa tietoja Panretinin tehoavuudesta, kun sitä applikoidaan harvemmin kuin kahdesti päivässä.

Paikallinen ihon ärtyminen voidaan luokitella Taulukossa 1 näkyvän viisipisteisen skaalan mukaan. Taulukossa 2 on ohjeet hoitomuutoksista, mikäli ne ovat välttämättömiä paikalliseen dermaaliseen hoitoon liittyvän toksisuuden takia.

Taulukko 1 Paikallisen ihoärsytyksen asteikko

ASTE	NÄKYVÄT KLIINISET MERKIT
0 = ei reaktiota	Ei mitään
1 = lievä	Selvä vaaleanpunainen tai punainen väri
2 = keskiverto	Lisääntynyt punoitus, mahdollinen edeema
3 = vakava	Erittäin punainen, edeema, mahdollisesti rakkuloita
4 = erittäin vakava	Tumma punoitus, turvotus ja edeema, mahdollisesti merkkejä rakkulamuodostelmasta ja nekroosista

Taulukko 2 Muutosohjeet hoitoon vaikuttavassa toksisuudessa

PAIKALLINEN IHOÄRSYTYKSEN (asteikko Taulukko 1:n mukaan)	HOIDON MUUTOKSET
Asteet 0, 1 tai 2	Toimenpiteitä ei tarvita, paitsi tarkkailun jatkuminen.
Aste 3	Kyseisen vaurionkäsittelyjen tiheyttä tulee vähentää tai käsittely tulee keskeyttää. Ihoärsytyksen vähetessä asteeseen 0 tai 1, hoito kahdesti päivässä voidaan aloittaa uudelleen, lisäten hoitokertoja sietokyvyn mukaan kahden viikon välein.
Aste 4	Kuten 3:nneen asteen ärsytyksessä. Hoitoa ei kuitenkaan tule aloittaa uudelleen, jos 4:nneen asteen oireet ilmaantuivat käsittelytiheyden ollessa vähemmän kuin kahdesti päivässä.

Hoitoaika

Suosituksena on, että Panretinia levitetään vaurioille alustavasti korkeintaan 12 viikon jaksossa. Mikäli vaurioiden alue ja/tai korkeus ei ole pienentynyt 12 viikon kuluttua, hoito tulee lopettaa. Mikäli vauriot ovat pienentyneet alueeltaan ja/tai korkeudeltaan 12 viikon kuluessa, hoitoa voidaan jatkaa edellyttäen, että edistymisen jatkuu tai ainakin tehon pysyessä samana ja mikäli potilas edelleenkin sietää valmistetta. Kliinisesti arvioiden hoitoon täysin vastanneen vaurionhoito tulee lopettaa.

Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet

Potilaiden tulee pestä kädet sekä ennen geelin levitystä että sen jälkeen. Suojakäsineiden käyttö ei ole tarpeen.

Geelin tulee antaa kuivua 3-5 minuuttia ennen kuin se peitetään vaatteilla. Tiukka vaatetusta tulee välttää.

Geelin levittämistä terveelle, vauriota ympäröivälle iholle tulee välttää.

Geeliä ei tule levittää silmiin tai limakalvoille tai niiden läheisyyteen. Suihkua, kylpyä ja uimista tulee välttää ainakin kolmen tunnin ajan geelin levittämisestä.

Naiset

Turvallisuudesta ja tehosta naisten osalta ei ole varmaa tietoa kliinisten tietojen vähäisyyden takia. AIDS:iin liittyvä Kaposin sarkooma on harvinainen naisilla.

Pediatriiset potilaat

Panretin-geelin turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Panretinia ei ole hyväksytty käytettäväksi alle 18 vuoden ikäisille lapsille ja nuorille.

Iäkkäät miehet

Eriyissuosituksia vanhoille miehille (yli 65 vuoden ikäiset) ei ole. AIDS:iin liittyvä Kaposin sarkooma on harvinainen tässä ikäryhmässä.

Munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Ei ole olemassa tietoa munuaisten vajaatoiminnasta tai maksasairauksista kärsivien potilaiden Panretin-geelin käytöstä. Farmakokineettiset tutkimukset viittaavat siihen, että kvantiteetiltaan määritettävän 9-cis-retinoiinihapon plasmakonsentraatioiden vaihteluväli ja esiintymistiheys

KS-potilailla lääkevalmisteen applikoinnin jälkeen olivat verrannollisia hoitamattomien yksilöiden kvantiteetiltaan määritettävän sirkulatiivisen, luonnollisesti esiintyvän 9-cis-retinoiinihapon plasmakonsentraatioiden vaihteluvälin ja esiintymistiheyden kanssa (ks. kohta 5.2). Teoreettisesti katsoen annoksen muuttaminen ei ole tarpeen munuaisten vajaatoiminnasta tai maksasairauksista kärsivien potilaiden kohdalla, mutta näiden potilaiden tulee olla huolellisessa seurannassa, ja hoitotiheyttä tulee vähentää tai hoito tulee keskeyttää, jos potilailla ilmenee haittavaikutuksia.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys retinoideille yleensäkin, vaikuttavalle aineelle alitretinoiinille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Raskaus ja imetys (ks. kohta 4.6).
- Naiset, jotka suunnittelevat raskaaksi tulemista.
- KS-vaurioiden hoito lähellä alueita, joilla on muita ihosairauksia.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Retinoidit luokkana assosioidaan valoherkkyyteen liittyväksi. Kliinisissä tutkimuksissa ei ole raportoitu Panretin-geelin käyttöön liittyvää valoherkkyyttä. Potilaita tulee kuitenkin kehottaa minimoimaan käsitelyjen alueiden altistamista auringonvalolle tai muulle ultravioletivalolle (UV) (ks. kohta 5.3).

Suosituksena on, että päivittäisen A-vitamiiniannoksen ei tule ylittää suositeltua päivittäistä määrää (RDI).

Alitretinoiini voi vahingoittaa sikiötä. Fertiliässä iässä olevien naisten täytyy käyttää luotettavaa ehkäisy menetelmää Panretin-geelihoiton aikana (ks. kohta 4.6), ja vielä kuukausi hoidon päättymisen jälkeen.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden paikallisten valmisteiden käyttöä Panretinilla käsitellyillä KS-vaurioalueilla tulee välttää. Mineraaliöljyä voidaan käyttää Panretinin levityskertojen välillä ehkäisemässä liiallista kuivumista tai kutinaa. Mineraaliöljy tulee kuitenkin levittää aikaisintaan kahden tunnin kuluttua edellisestä käsittelystä tai viimeistään kaksi tuntia ennen seuraavaa käsittelykertaa.

Ei ole suositeltavaa, että potilaat käyttävät Panretin-geeliä yhdessä N,N-dietyyli-m-toluamidia (DEET:a), yleistä hyönteismyrkkyjen ainesosaa, sisältävien tuotteiden kanssa. Eläimillä suoritettut toksikologiset tutkimukset ovat osoittaneet lisääntyvää DEET-toksisuutta, kun DEET lisättiin yhdeksi valmistusaineista.

Kvantiteetiltaan määritettävän 9-cis-retinoiinihapon plasmakonsentraatioiden vaihteluväli ja esiintymistiheys KS-potilailla, jotka applikoivat lääkevalmistetta jopa 64 vauriolle, olivat verrattavissa hoitamattomien potilaiden vastaaviin arvoihin. Näin ollen lääkkeen interaktion mahdollisuus systeemisten agenttien kanssa on pieni.

Vehikkeli-kontrolloiduissa tutkimuksissa ei ole löydetty kliinisiä todisteita lääkkeen interaktiosta systeemisten antiretroviraalien agenttien kanssa, mukaan lukien proteaasi-inhibiittorit, makrolidiantibiootit ja atsotemiset sienilääkkeet. Koska tietoja ei ole saatavissa, on mahdollista, että CYP-isotsyymejä indusoivien lääkkeiden yhteisvaikutus saattaa alentaa alitretinoiinin pitoisuutta verenkierrossa, millä saattaa olla negatiivinen vaikutus Panretin-geelin tehoon.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vielä yhden kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen.

Panretinia käyttävien miesten on huolehdittava siitä, etteivät heidän naispuoliset partnerinsa tule raskaaksi.

Raskaus

Suun kautta otettavien retinoidien käyttöön on liittynyt synnynnäisiä epämuodostumia. Kun paikallisesti annosteltavia retinoideja käytetään lääkemääräystietojen mukaisesti, systeemisen altistuksen oletetaan yleisesti jäävän pieneksi, koska ihon läpi tapahtuva imeytyminen on hyvin vähäistä. Yksilökohtaiset tekijät (esim. ihon suojakerroksen vaurioituminen, liiallinen käyttö) saattavat kuitenkin suurentaa systeemistä altistusta.

Kaneilla alitretinoiinin on todettu olevan teratogeeninen annoksena, joka aiheutti n. 60 kertaa korkeampia plasmakonsentraatioita kuin korkeimmat mitatut KS:ää sairastavien miesten plasmakonsentraatiot paikallisen geelin applikoinnin seurauksena. Tällä hetkellä ei kuitenkaan ole varmaa tietoa siitä, missä määrin paikallinen Panretin-geelihoito lisää 9-cis-retinoiinihapon plasmakonsentraatioita KS:ää sairastavilla naisilla yli luonnollisten määrien; siksi Panretin-valmisteen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3) raskauden aikana tai naisilla, jotka suunnittelevat raskaaksi tulemistä. Jos valmistetta käytetään raskauden aikana tai jos potilas tulee raskaaksi käyttäessään tätä lääkettä, hoito on keskeytettävä.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö lääkevalmiste ihmisen rintamaitoon. Potilaissa mitattuihin plasmakonsentraatioihin perustuen 9-cis-retinoiinihapon maitokonsentraatiot aiheuttavat todennäköisesti pienen riskin vauvalle. Koska ei-toivottujen Panretin-geelin vaikutusten riski on kuitenkin olemassa vauvaa imetettäessä, täytyy äitien keskeyttää imetys ennen lääkkeen käyttöönottoa eikä imetystä saa aloittaa uudelleen lääkkeen käyttöaikana.

Vauvan ei tule joutua ihokontaktiin Panretin-geelillä hiljattain käsiteltyjen alueiden kanssa. HIV-tartunnan saaneita äitejä ei suositella imettämään lapsiaan viruksen tarttumisriskin vähentämiseksi.

Hedelmällisyys

Erityisiä tutkimuksia hedelmällisyydestä miehillä tai naisilla ei ole tehty. Alitretinoiini on kuitenkin teratogeeninen, ja sen vuoksi sekä miesten että naisten tulee käyttää riittävää ehkäisyä naispuolisten partnereiden raskaaksi tulon välttämiseksi.

4.7 Vaikutukset ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Panretin-geeliä käytetään kutaanisesti eikä ole todennäköistä, että se vaikuttaa ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

AIDS:iin liittyvän KS:n yhteydessä käytetyn Panretin-geelin käytön haittavaikutukset ilmenivät miltei ainoastaan käsitellyillä alueilla. Dermaalinen toksisuus alkaa tyypillisesti eryteemana; jos Panretin-geelin applikointia jatketaan, eryteema saattaa kasvaa ja saattaa kehittyä edeema. Dermaalinen toksisuus voi muodostua hoitoa rajoittavaksi, jos esiintyy eryteema, edeema tai rakkuloitumista. Panretin-geeliä käytettäessä 69,1 %:lla potilaista esiintyi haittavaikutuksia käsitellyillä kohdalla.

Seuraavia taulukossa 3 lueteltuja, lääkkeeseen liittyviä applikoitikohtaan haittavaikutuksia raportoitiin KS:ää sairastavilla potilailla suoritetuissa kliinisissä tutkimuksissa. Haittavaikutukset on luokiteltu seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ja melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$). Haittavaikutusten sanatarkka kuvaus on mainittu sulkeissa.

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 3 Potilailla raportoidut haittavaikutukset kliinisissä tutkimuksissa

Elinjärjestelmäluokka (MedDRA-termit)	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
Veri ja imukudos			Lymfadenopatia
Hermosto		Parestesia (pistely, kihelmöinti)	
Verisuonisto		Hemorragia (verenvuoto vaurioalueella tai sen ympärillä) Edeema (edeema, turvotus, tulehdus) Perifeerinen edeema	Flebiitti, vaskulaarinen häiriö
Iho ja ihonalainen kudos	Ihon häiriöt (halkeilu, rupeutuminen, kuorettuminen, rikki hankautuminen, erityisesti vuotaminen) Ihottuma (eryteema, punoitus, hilseily, ärsytys, dermatiitti) Kutina (kutina, syyhyäminen)	Ihon haavauma Seröösi erityisesti Kesivädermatiitti (suomuttuminen, kesiminen, hilseily) Ihon värinhäiriöt (ruskea väri, ympäröivän ihon hyperpigmentaatio, kalpeus) Kuiva iho	Selluliitti Rakkulamainen ihottuma Makulopapulaarinen ihottuma Allerginen reaktio
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kipu (polttava tunne, kipu, arkuus)		Tulehdus, bakteeritulehdus mukaan lukien

Panretin-geelin turvallisuus on vahvistettu kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui yli 469 AIDS:siin liittyvää KS:ää sairastavaa potilasta. 439:ää potilasta hoidettiin alitretinoinikonsentraatilla 0,1 %.

Lääkkeeseen liittyvän ihon häiriöiden, haavaumien esiintyminen, kivun ja ihottuman oli tavallisempaa potilailla, jotka applikoivat Panretin-geeliä neljästi vuorokaudessa verrattuna potilaisiin, jotka käyttivät valmistetta harvemmin. Muiden yhtä yleisten lääkkeeseen liittyvien haittavaikutusten, kuten kutinan, edeeman, kesivän dermatiitin ja kuivan ihon ei kuitenkaan raportoitu lisääntyvän levitystihedysten seurauksena.

Lievän/keskinkertaisen ihottuman esiintyminen (kaikki esiintymät aiheuttajasta huolimatta) oli vähäisempää potilailla, joita oli hoidettu vähemmän kuin 16 viikkoa verrattuna potilaisiin, joita oli hoidettu 16 viikkoa tai enemmän (lievä, 33 % vs 63 %, keskinkertainen, 29 % vs 43 %). Vaikean ihottuman esiintyminen oli hoidon kestosta riippumatonta (10 % molemmissa tapauksissa).

Panretin-geelihoitoon liittyvä paikallinen dermaalinen toksisuus hävisi yleensä hoitoa muuttamalla tai kun se keskeytettiin (ks. kohta 4.2).

Vain kaksi vakavaa haittavaikutusta raportoitiin (sepsis ja selluliitti samalla potilaalla).

Panretin-geelin haittavaikutukset ovat samankaltaisia kuin muiden paikallisten retinoidien. On epäodennäköistä, että ei-toivottuja oraalisten retinoidien systeemisiä haittavaikutuksia todettaisiin Panretin-geeliä käytettäessä, koska kvantiteetiltaan

määritettävän 9-cis-retinoiinihapon vaihteluväli ja esiintymistiheys plasmakonsentraatioissa lääkevalmisteen applikoinnin jälkeen olivat verrattavissa hoitamattomien yksilöiden sirkulatiivisen, luonnollisesti esiintyvän kvantiteetiltaan määritettävän 9-cis-retinoiinihapon plasmakonsentraatioiden vaihteluväliin ja esiintymistiheyteen.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia ei ole raportoitu.

Panretin-geelin paikallisesta applikoinnista akuuttina yliannostuksena aiheutuva systeeminen toksisuus on epätodennäköistä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: muut syöpälääkkeet, ATC-koodi: L01XX22

Vaikka alitretinoiinin molekylärisen vaikutuksen uskotaan välittyvän retinoidireseptorien kautta, tämän AIDS:iin liittyvän KS:n kutaanisten vaurioiden paikallista käsittelyä varten tarkoitetun lääkeaineen tarkkaa vaikutusmekanismia ei tunneta. Alitretinoiini (9-cis-retinoiinihappo), luonnollisesti esiintyvä endogeeninen A-vitamiiniin liittyvä hormoni, sitoo ja aktivoi kaikkia tunnettuja solunsisäisiä retinoidireseptorien alatyyppejä (RAR α , RAR β , RAR γ , RXR α , RXR β , RXR γ). Kun nämä reseptorit on aktivoitu, ne toimivat ligandi-riippuvaisina transkriptifaktoreina, jotka säätelevät tiettyjen geenien ekspressiota. Geenien ekspression säätely alitretinoiinilla kontrolloi soludifferentioitumis- ja soluproliferaatioprosesseja sekä tavallisissa että neoplastisissa soluissa. Panretin-geelin tehoavuus KS-vammojen hoidossa saattaa liittyä alitretinoiinin mainittuun kykyyn ehkäistä KS-vaurioiden *in vitro*-kasvua.

Panretin-geelillä voidaan odottaa olevan vain paikallisia terapeuttisia vaikutuksia, eikä se tehoa sisäelin-KS:n hoidossa tai ehkäisyssä.

Kaksi kontrolloitua, satunaistettua kaksoissokkovertailuryhmää Vaiheen III monikeskustutkimuksissa kutaanisten indeksi/indikaattori-KS-vaurioiden hoidosta Panretin-geelillä antoi seuraavat tiedot (Taulukko 4). Potilaiden vaste arvioitiin käyttäen AIDS Clinical Trials Group (ACTG) -kriteerejä KS-vaurioiden reagoinnissa. Tutkimukseen 1 sisältyy avoin kliininen vaihe, johon osallistumisesta potilaat itse päättivät. Tutkimusta 2 seurasi avoin kliininen tutkimus (Tutkimus 2a), johon kuului vain potilaita, jotka halusivat jatkaa Tutkimus 2:n jälkeen.

Taulukko 4 Paras vaste ACTG-kriteerien mukaan vehikkeli-kontrolloidussa vaiheessa

	Tutkimus 1 (TID, QID) ¹		Tutkimus 2 (BD) ²	
	Panretin N = 134	Vehikkeli N = 134	Panretin N = 62	Vehikkeli N = 72
Kliinisesti täydellinen hoitovaste (CCR) %	0.7	0.0	1.6	0.0

Osittainen hoitovaste (PR) %	34.3	17.9	35.5	6.9
Stabiili sairaus %	50.0	59.0	43.5	58.3
Progressiivinen sairaus %	14.9	23.1	19.4	34.7
Kokonaishoitovaste %	35.1	17.9 p=0.002	37.1	6.9 p= 0.00003

- 1 Protokollassa mainitut määrät levitettiin kolmesti päivässä (TID) lisäten neljään kertaan päivässä (QID) kahden viikon kuluttua, toksisuuden takia tapahtuneet säätelyt mukaan lukien.
- 2 Protokollassa mainitut määrät levitettiin vain kahdesti päivässä (BD), toksisuuden takia tapahtuneet säätelyt mukaan lukien.

Avoimessa kliinisessä vaiheessa, Tutkimuksessa 1 (N = 184), kokonaishoitovasteen määrä kohosi 66,7 %:iin. Tutkimuksessa 2a (N = 99), kokonaishoitovasteen määrä kohosi 56,1 %:iin.

Tutkimuksessa 1, 110sta potilaasta, joilla havaittiin vaste, 36 (33 %) sairastui uudelleen, neljää lukuun ottamatta kaikkien potilaiden saadessa vielä hoitoa.

Vastemäärät analysoitiin sekä potilaan ollessa analyysin yksikkönä että vaurion ollessa analyysin yksikkönä. Taulukko 5 kertoo yksittäisten vaurioiden vastemäärät niiden potilaiden osin, joita hoidettiin Panretin-geelillä Vaihe III -tutkimuksissa.

Taulukko 5 **Indeksi/indikaattorivaurioiden¹ vasteet potilailla tutkimuksen 12 ensimmäisen viikon aikana alustavassa sokkotestivaiheessa**

	Potilaat, joilla mainittu määrä indeksi/indikaattorivaurioiden vasteita (CCR tai PR)			
	Tutkimus 1		Tutkimus 2	
Reagoivien vaurioiden	Panretin (N=134)	Vehikkeli (N=134)	Panretin (N=62)	Vehikkeli (N=72)
Määrä ^{2,3}	N % ⁴	N % ⁴	N % ⁴	N % ⁴
Vähintään 1	73 (54.5 %)	42 (31.3 %)	33 (53.2 %)	21 (29.2 %)
Vähintään 4	27 (20.1 %)	8 (6.0 %)	8 (12.9 %)	2 (2.8 %)

1. Tutkimus 1, 6 vauriota; Tutkimus 2, jopa 8 indeksivauriota.
2. Jokaisen indeksivaurion vaste arvioitiin yksilöllisesti.
3. Vauriot, jotka reagoivat tutkimuksen 12 ensimmäisen viikon aikana alustavassa sokkovaiheessa, vahvistettiin vähintään neljän tutkimusviikon kuluttua (reaktion vahvistaminen saattoi tapahtua vasta 12 viikon jälkeen joidenkin vaurioidenkohdalla Tutkimuksessa 1).
4. Niiden potilaiden, joiden vauriot antoivat hoitovastetta, prosentuaalinen määrä jaettuna potilaiden kokonaismäärällä alustavassa sokkotestivaiheessa.

Eräässä tutkimuksessa 29 % vaurioista, jotka olivat saavuttaneet osittaisen hoitovasteen (PR), mutta eivät kliinisesti täydellistä hoitovastetta (CCR) 12 ensimmäisen hoitoviikon aikana, saavuttivat CCR:n hoidon jatkuessa yli 12 viikkoa. Osittaisesti vastaavien (PR) vaurioidenprojekti aikaan kliinisesti täydellisen hoitovasteen (CCR) saavuttamiseksi oli 168 päivää. Suosituksena on, että Panretin-geeliä tulee käyttää aluksi 12 viikon hoitopaksona. Hoitoon tänä aikana vastanneiden vaurioidenhoitoa voidaan jatkaa, mikäli kehitys jatkuu tai vaste pysyy samana ja mikäli potilas edelleenkin sietää valmistetta. Jos vaurio antaa täydellisen hoitovasteen, ei Panretin-geelin applikointia hoitoon vastanneelle vauriolle tule jatkaa.

Panretin-geelin tehoavuudesta vaikeille vaurioille applikoituna ei ole tietoja (esim. mikäli esiintyy lymfödeema).

5.2 Farmakokinetiikka

9-cis-retinoiinihapon plasmakonsentraatiot mitattiin kliinisissä tutkimuksissa, jotka koskivat AIDS:iin liittyvää KS:ää sairastavia potilaita, joilla oli kutaanisia vaurioita, joita käsiteltiin useasti päivässä Panretin-geelillä, hoidon kestäessä aina 60 viikkoon asti. Osaa näistä potilaista seurattiin jopa 64 vauriota käsittävän hoidon aikana (vaihteluväli 4-64, keskimäärin 11,5 vauriota) aina 44 viikkoon asti (vaihteluväli 2-44, keskimäärin 15 viikkoa). Myöhemmässä ryhmässä, KS-potilaiden kvantiteetiltaan määritettävän 9-cis-retinoiinihapon plasmakonsentraatioiden vaihteluväli ja esiintymistiheys lääkevalmisteella käsitelyn jälkeen olivat verrattavissa hoitamattomien potilaiden verenkierrossa, luonnollisesti esiintyvän kvantiteetiltaan määritettävän 9-cis-retinoiinihapon plasmakonsentraatioiden vaihteluväliin ja esiintymistiheyteen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toksikologia

Rotille annettiin 28 päivää kestävässä dermaalaisessa toksikologisessa tutkimuksessa paikallisesti geelinä kolmea alitretinoiinimäärää (0,01 %, 0,05 % tai 0,5 %). Käsitelykohdilla huomioituihin vaikutuksiin kuuluivat eryteema, epidermaalinen paksuneminen, hilseily ja stratum corneumin irtoaminen. Kliinispatologisissa arvioinneissa esiintyi huomattavaa lisääntymistä seuraavilla: absoluuttiset polymorfonukleaarit leukosyyttimäärät, monosyyttimäärät, monosyyttien prosentuaalinen määrä, ja vähentymistä valkoisten verisolujen lymfosyyttidifferentiaalinen prosentuaalisessa määrässä 29:nä päivänä rotilla, joita käsiteltiin alitretinoiini 0,5 % geelillä. Kliinisissä kemiallisissa laskelmissa esiintyi biologisesti relevanttia signifikanttien lisääntymistä naaraiden keskimääräisissä BUN-arvoissa (blood urea nitrogen) ja alkaalisessa fosfaasissa 28:n päivän käsitelyn kuluttua. Seerumi-LDL lisääntyi sekä uroksilla että naarailla 29:nä päivänä. 14 päivän periodin kuluttua ei ilmennyt biologisesti relevantteja hematologisia eroja tai seerumin kemiallisia eroja. Huomiodut lisääntymiset keskimääräisissä sydämen kontra kehon painojen eroissa liittyivät periaatteessa termmaalsiin kehonpainon eroihin. Alitretinoiini 0,5 % geelihoiton seurauksena keskiarvo-plasmakonsentraatiot naarasrotilla olivat yleensä alimman määrärajan (5 nMol) alittavia ja keskiarvoplasmakonsentraatiot urosrotilla olivat n. 200 nMol. Verrattuna näihin arvoihin rotilla, Panretin-geeliä applikoivien KS-potilaiden 9-cis-retinoiinihapon plasmakonsentraatiot eivät milloinkaan ylittäneet 0,638 ng/ml:aa (2,13 nMol). Tämä on noin 1/100 urosrotissa mitatuista keskimääräisistä konsentraatioista.

Genotoksisuus

Alitretinoiinia tutkittiin genotoksisilta ominaisuuksiltaan käyttäen Amesin testiä, in vivo hiiri-mikronukleuspitoisuusmäärittystä, kromosomipoikkeavuustestiä ihmisperäisillä lymfosyyteillä, ja CHO-solumutaatiotestiä. Lääkevalmiste ei ollut genotoksinen.

Karsinogeenisuus, mutageenisuus, fertiiliyden huononeminen

Tutkimuksia alitretinoiinin mahdollisen karsinogeenisuuden määrittämiseksi ei ole tehty. Mutageenisuuden mahdollisuus on kuitenkin arvioitu, ja alitretinoiini on saanut negatiivisen testituloksen Amesin testissä, in vivo hiiri-mikronukleuspitoisuusmäärittäyksessä, kromosomipoikkeavuustestissä ihmisperäisillä lymfosyyteillä, ja CHO-solumutaatiotestissä.

Teratogeenisuus

Kanien oraalisisissa annosta määrittävässä tutkimuksessa, alitretinoiini aiheutti suuria epämuodostumia, kun annostus oli 35 kertaa ihmisille paikallisesti tarkoitettu annos. Kaneilla tämä annos aiheutti plasmakonsentraatioita, jotka olivat yli 60 kertaa korkeampia kuin korkeimmat mitatut plasmakonsentraatiot KS-potilailla, jotka käyttivät Panretin-geeliä paikallisesti. Suuria epämuodostumia ei huomioitu kaneilla oraalisen annoksen ollessa 12 kertaa suurempi kuin ihmisille tarkoitettu paikallinen annos (minkä seurauksena oli 60 kertaa

korkeammat plasmakonsentraatiot kuin KS-potilailla, jotka käyttivät geeliä paikalliseen applikointiin). Rintalastan ja nikamien yhteenkasvamisen havaittiin kuitenkin lisääntyneen.

Fototoksisuus

Alitretinoiinin mahdollinen fototoksinen potentiaali on vahvistettu sen kemiallisilla ominaisuuksilla ja *in vitro* -testeistä saatujen tietojen avulla. Tulosten perusteella alitretinoiini absorboi valoa UV-välillä ja se on alttiina muiden isomeerien fotohajoamiselle (pääosin kaikki trans-retinoiinihapot). Alitretinoiinilla on osoitettu olevan mahdollisesti lievästi valoärsyhteinen perustuen histidiini- ja fotoproteiinisidontaan. Solupohjaisissa *in vitro* -arvioinneissa alitretinoiini osoitti lievää fototoksista potentiaalia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Etanoli
Makrogoli 400
Hydroksipropyyliselluloosa
Butyylihydroksitolueeni

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa. Muiden paikallisten valmisteiden käyttöä käsitellyillä KS-vaurioalueilla tulee välttää. Panretin-geeliä ei tule käyttää yhdessä DEET:tä sisältävien valmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

Avaamattomana: 3 vuotta.

Käytön aikana: Käyttämätön geeli tulee hävittää 90 vuorokauden kuluttua ensimmäisestä avaamisesta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Pidä pakkaus tiiviisti suljettuna.

Kun putkilo on avattu käyttöä varten, se tulee sulkea tiukasti korkilla, jotta saataisiin ilmatiivis suoja. Avattuja Panretin-geeliputkiloita ei saa säilyttää yli 25 °C:ssa, ja ne tulee säilyttää voimakkaalta valolta ja lämmöltä (esim. suora auringonpaiste) suojattuina.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Panretin-geeli on saatavana epoksilla päällystetyissä 60 g:n alumiiniputkilossa. Jokaisessa pakkauksessa on yksi geeliputkilo.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Panretin-geeli sisältää alkoholia, älä säilytä sitä avotulen läheisyydessä.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/00/149/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 11. lokakuuta 2000
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 27. syyskuuta 2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTUSLUVAN HALTIJA**
- B. MYYNTILUPAAN LIITTYVÄT EHDOT**
- C. MYYNTILUVAN HALTIJAA KOSKEVAT ERITYISVELVOITTEET**

A ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTUSLUVAN HALTIJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Eisai Manufacturing Limited
European Knowledge Centre
Mosquito Way
Hatfield
Hertfordshire
AL10 9SN
Iso-Britannia

Tai

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Saksa

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvun haltijan nimi ja osoite.

B MYYNTILUPAAN LIITYVÄT EHDOT

- **MYYNTILUVAN HALTIJAA KOSKEVAT TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

- **EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT KYSEISEN LÄÄKKEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

Ei sovelleta.

- **MUUT EHDOT**

Ei sovelleta.

C MYYNTILUVAN HALTIJAA KOSKEVAT ERITYISVELVOITTEET

Ei sovelleta.

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

ULKOPAKKAUKSEN TEKSTI JA PULLON ETIKETIN TEKSTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Panretin 0,1 % geeli
alitreinoiini

2. VAIKUTTAVA AINE

1 g geeliä sisältää 1 mg alitreinoiinia (0,1 %).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös etanolia, makrogoli 400:aa, hydroksipropyyliselluloosaa,
butyylihydroksitolueenia.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Geeli, 60 g

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Vain iholle käytettäväksi.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Ei saa levittää silmiin tai limakalvoille.
Sisältää alkoholia, älä säilytä avotulen läheisyydessä.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.
Pidä pakkaus tiiviisti suljettuna.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN
TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI,
JOS TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/00/149/001

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Panretin-geeli 0,1 %

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Panretin 0,1 % geeli alitretinoiini

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Panretin on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Panretinia
3. Miten Panretinia käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Panretinin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Panretin on ja mihin sitä käytetään

Panretin kuuluu A-vitamiineihin kuuluvien lääkkeiden ryhmään nimeltään retinoidit.

Panretinia käytetään AIDS:iin liittyvää Kaposin sarkoomaa (KS) sairastavien potilaiden hoitoon ja KS-vaurioiden hoitoon seuraavissa tapauksissa:

- jos vauriot ovat vain iholla
- ellei HIV-hoidolla ole ollut toivottua vaikutusta vaurioihin
- jos iho tai vaurio ei ole rikkiäinen
- jos vauriota ympäröivä iho ei ole turvonnut
- jos lääkärisi mielestä muu hoito ei sovi sinulle.

Panretinilla ei hoideta kehon sisäistä Kaposin sarkoomaa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Panretinia

Älä käytä Panretinia:

- jos olet allerginen alitretinoiinille tai muille samankaltaisille retinoideja sisältäville lääkkeille
- jos olet allerginen tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos olet raskaana
- jos suunnittelet raskaaksi tulemista
- jos imetät
- KS-vaurion ollessa lähellä muun ihosairauden aluetta

Ole erityisen varovainen Panretinin suhteen

- Panretinia ei ole hyväksytty käytettäväksi alle 18 vuoden ikäisille lapsille ja nuorille.
- Älä levitä geeliä herkille kehon alueille, kuten silmiin, sieraimiin, suuhun, huulille, emättimeen, peniksen kärkeen, peräsuoleen tai peräaukkoon, tai niiden lähetyville.

- Älä levitä geeliä KS-vauriota ympäröivälle terveelle iholle. Panretin saattaa aiheuttaa ärsytystä tai punoitusta terveellä iholla.
- Älä käytä DEET:tä (N,N-dietyyli-m-toluamidi) sisältäviä hyönteismyrkkyjä tai muita DEET:tä sisältäviä valmisteita käyttäessäsi Panretinia.
- Vältä käsiteltyjen alueiden pitkäaikaista altistamista auringolle tai muulle ultravioletivalolle (UV) (esim. solariumit).
- Panretin-käsittelyjen välillä voidaan käyttää mineraaliöljyä ehkäisemään liiallista kuivumista tai kutinaa. Mineraaliöljyn saa kuitenkin levittää iholle aikaisintaan kahden tunnin kuluttua Panretin-käsittelystä, tai viimeistään kaksi tuntia ennen seuraavaa Panretin-käsittelyä.
- Fertiilissä iässä olevien naisten täytyy käyttää tehokasta ehkäisymenetelmää käyttäessään Panretinia, ja vielä kuukauden verran käsittelyn päätyttyä.

Muut lääkevalmisteet ja Panretin

Vältä muiden valmisteiden käyttöä käsitellyllä KS-vaurioalueella, kuten esimerkiksi iholla käytettäviä hyönteismyrkkyjä.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Panretin ruuan ja juoman kanssa

Suosituksena on, ettei ruokavalion tule sisältää enempää A-vitamiinia kuin lääkärisi ehdottama määrä.

Raskaus

ÄLÄ KÄYTÄ Panretinia, jos olet raskaana tai suunnittelet raskaaksi tulemistä. Lisätietoja saat lääkäriltä.

Imetys

Älä imetä vauvaasi silloin, kun käytät Panretinia. Huolehdi siitä, että vauva ei joudu kosketuksiin sellaisten ihoalueiden kanssa, joita on hiljakkoin käsitelty Panretinilla.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Panretin ei todennäköisesti vaikuta ajokykyysi tai koneiden käyttökykyyn.

3. Miten Panretinia käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt-. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Avataksesi pakkauksen ensimmäisen kerran, käytä korkin kärkiosaa tehdäksesi reiän metalliseen suojakalvoon.

Panretinin käyttö: vain kutaaniseen (iholla) käyttöön

Levitä Panretinia aluksi kaksi kertaa päivässä, kerran aamulla ja kerran illalla. Tämän jälkeen lääkärisi päättää riippuen hoidon tehosta Kaposin sarkoomaasi ja mahdollisista haittavaikutuksista, kuinka usein sinun tulee käyttää geeliä.

Levitä Panretinia KS-vaurioillesi puhtaalla sormella. Levitä paksuhko kerros geeliä jokaisen käsiteltävän vaurion koko alueelle. Sinun ei tarvitse hieroa geeliä vaurioon. Sinun tulee välttää geelin levittämistä vauriota ympäröivälle terveelle iholle. Kun levität geeliä huolellisesti vain KS-vaurioalueelle, pienenee mahdollisen ärsytyksen tai punoituksen riski. Riittävän käsittelyn jälkeen jonkin verran geeliä jää näkyviin käsitellyllä alueella.

- Kuivaa geelin levittämiseen käyttämäsi sormi (sormet) ja geelin kanssa kosketuksiin joutunut terve iho heti levityksen jälkeen kertakäyttöpyyhkeeseen. Pese kätesi vedellä ja saippualla ja pyyhi terve iho, joka on joutunut kosketuksiin geelin kanssa.
- Anna geelin kuivua 3-5 minuuttia, ennen kuin peität käsitellyn alueen väljillä vaatteilla. Älä peitä käsiteltyjä vaurioita siteillä tai muilla materiaaleilla.
- Kylvyssä ja suihkussa käytettäväksi suositellaan mietoa saippuaa.
- Jos sinusta tuntuu, että Panretin-geelin vaikutus on liian voimakas tai liian heikko, kerro asiasta lääkärillesi tai apteekkihenkilökunnalle.
- Vältä suihkua, kylpyä tai uimista vähintään kolmen tunnin ajan käsittelyn jälkeen.
- Vältä raapimasta käsiteltyjä alueita.
- Panretin sisältää alkoholia. Älä säilytä avotulen läheisyydessä.

Lääkärisi kertoo, kuinka kauan hoito jatkuu.

- Älä menetä toivoa, ellet heti näe paranemista.
- Voi kestää 12 viikkoa, ennen kuin paraneminen on näkyvä.
- Älä keskeytä hoitoa ensimmäisen paranemisen ilmaantuessa.
- Sinun täytyy ehkä vähentää päivittäisten käsittelykertojen määrää, tai lopettaa Panretin-geelin käyttäminen joksikin aikaa, jos ihollasi esiintyy haittavaikutuksia. On tärkeää, että kerrot asiasta lääkärille, joka kertoo sinulle mitä tehdä.

Jos käytät enemmän Panretinia kuin sinun pitäisi

Panretinin yliannostuksesta ei ole kokemusta.

Jos unohdat ottaa Panretinia

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen. Suorita seuraava käsittely tavalliseen aikaan.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Haittavaikutukset ilmenevät todennäköisimmin alueilla, joille on levitetty Panretinia, ja ne alkavat tyypillisesti punoituksena. Panretinin levityksen jatkuessa punoitus ja ärsytys saattavat lisääntyä ja saattaa kehittyä käsitellyn kohdan turvotusta. Jos haittavaikutukset, esim. voimakas punoitus ja ärsytys, ihottuma, turvotus tai kipu, käyvät liian epämukaviksi, kysy neuvoa lääkäriltä hoitomäärän muuttamiseksi. Useimmat potilaat voivat jatkaa Panretinin käyttöä vaihtelemalla päivittäistä käsittelykertojen määrää. Joskus hoidon keskeytys on välttämätöntä, lääkäri kertoo sinulle siitä.

Seuraavia haittavaikutuksia on havaittu Panretinilla käsitellyllä iholla:

Hyvin yleisiä (useammalla kuin yhdellä 10:stä potilaasta):

Ihottuma, hilseily, ärsytys, punoitus
Halkeilu, rupeutuminen, eritys, vuotaminen
Kipu, polttava tunne, arkuus
Kutina

Yleisiä (harvemmillä kuin yhdellä 10:stä, mutta useammalla kuin yhdellä 100:stä potilaasta):

Suomuilu, ihon kuoriutuminen, kuiva iho
Turvotus, tulehdus
Pistely, polttelu
Verenvuoto

Ihon värimuutokset
Ihon haavaumat

Melko harvinaisia (harvemmalla kuin yhdellä 100:stä, mutta useammalla kuin yhdellä 1000:stä potilaasta):

Infektio
Allerginen reaktio
Imusolmukkeiden turvotus
Kalpea iho

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä pakkausselosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Panretinin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Pida pakkaus tiiviisti suljettuna. Sulje putkilo aina jokaisen käyttökerran jälkeen tiiviisti korkilla.

Käytettävä 90 vuorokauden kuluessa avaamisesta.

Panretin-geeliputkilon suu on peitetty metallisella suojakalvolla. ÄLÄ KÄYTÄ geeliä, jos putkilon suu on puhkaistu tai poissa, kun avaat pakkauksen ensimmäisen kerran, vaan palauta valmiste apteekkiin.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Panretin sisältää

- Vaikuttava aine on alitretinoiini. 1 gramma geeliä sisältää 1 mg alitretinoiinia.
- Muut aineet ovat etanoli, makrogoli 400, hydroksipropyyliselluloosa ja butyylihydroksidi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Panretin on kirkas, keltainen geeli. Se on saatavana epoksilla päällystetyssä 60 g:n alumiiniputkilossa.

Jokaisessa pakkauksessa on yksi geeliputkilo.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

Eisai Manufacturing Limited
Mosquito Way
Hatfield
Hertfordshire
AL10 9SN
Iso-Britannia

Tai

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

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

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

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)

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.