ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Ce médicament n'est plus autorisé

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Panretin 0,1% gel

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 g de gel contient 1 mg d'alitrétinoïne (0,1%).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gel.

Gel clair, de couleur jaune

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement topique des lésions cutanées chez les patients atteints d'un sarcome de Kaposi (SK) associé au SIDA lorsque :

- les lésions ne sont pas ulcérées ou lymphoedémateuses
- le traitement du SK viscéral n'est pas nécessaire
- les lésions ne s'améliorent pas sous traitement antirétroviral systémique
- la radiothérapie ou la chimiothérapie n'est pas appropriée

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Le traitement par Panretin ne sera instauré et maintenu que par des spécialistes expérimentés dans la prise en charge des patients ayant un SK.

Chez l'homme

Les patients doivent appliquer Panretin sur les lésions cutanées du SK en utilisant une quantité suffisante de gel de manière à ce que chaque lésion soit recouverte d'une couche épaisse.

Fréquence d'application

Les patients doivent appliquer Panretin deux fois par jour sur les lésions cutanées du SK. La fréquence d'application peut être augmentée jusqu'à trois ou quatre fois par jour selon la tolérance individuelle de chaque lésion, en respectant un intervalle d'au moins deux semaines entre chaque augmentation de dose. La fréquence d'application doit être ajustée de manière indépendante pour chaque lésion. En cas de survenue d'une irritation importante du site d'application, la fréquence d'application peut être réduite comme il est décrit ci-après.

Il n'existe pas de donnée sur l'efficacité de Panretin appliqué moins fréquemment que deux fois par jour.

L'irritation locale peut être classée selon l'échelle à cinq points présentée dans le Tableau 1. Les recommandations relatives aux ajustements du traitement dues à la toxicité locale sont spécifiées dans le Tableau 2.

Tableau 1 Classification de l'irritation locale du derme

DEGRE	DEFINITION DES SIGNES CLINIQUES
0 = Pas de réaction	Aucune
1 = Légère	Erythème net (rose à rouge)
2 = Modérée	Augmentation de l'intensité de l'érythème, oedème possible
3 = Sévère	Erythème très vif, avec oedème, avec ou sans vésicules
4 = Très sévère	Erythème intense, tuméfaction et oedème avec ou sans phlyctènes et nécrose

Tableau 2 Ajustements recommandés pour limiter la toxicité du traitement

IRRITATION DERMIQUE LOCALE (Classée selon le Tableau 1)	AJUSTEMENTS DU TRAITEMENT
Degré 0, 1 ou 2	Aucune action nécessaire à l'exception d'une surveillance rapprochée.
Degré 3	La fréquence d'application pour cette lésion doit être réduite ou le traitement interrompu. Lorsque l'irritation locale s'améliore jusqu'au degré 0 ou 1, le traitement peut être repris à la posologie de deux fois par jour, en augmentant la fréquence toutes les deux semaines, en fonction de la tolérance.
Degré 4	Comme pour l'irritation de degré 3. Cependant, le traitement ne doit pas être requis en cas de toxicité de degré 4 survenue pour une fréquence d'application inférieure à deux fois par jour.

Durée d'application

Il est recommandé d'appliquer Panretin sur les lésions pendant une période initiale allant jusqu'à 12 semaines. Le traitement des lésions qui n'ont démontré aucune diminution de surface et/ou d'infiltration à la 12^{ème} semaine doit être interrompu.

Pour les lésions qui ont démontré une diminution de surface ou d'infiltration à la 12^{ème} semaine, les applications ne peuvent être poursuivies que s'il existe une poursuite d'amélioration ou, tout au moins, un maintien de la réponse et que le produit est toujours toléré.

Le traitement de toute lésion cliniquement guérie doit être interrompu.

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament

Les patients doivent se laver les mains avant et après chaque application ; il n'est pas nécessaire de porter des gants.

Il convient de laisser sécher le gel pendant trois à cinq minutes avant de remettre un vêtement. Les pansements occlusifs sont à éviter.

L'application du gel sur la peau saine autour des lésions devrait être évitée.

Le gel ne doit pas être appliqué près des yeux ou des muqueuses.

Il convient de respecter un délai minimum de trois heures après chaque application avant de prendre une douche ou un bain.

Chez la femme

La sécurité et l'efficacité chez la femme n'ont pas été établies en raison de données cliniques succinctes. Le sarcome de Kaposi associé au SIDA est rare chez la femme.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Panretin gel chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

Aucune donnée n'est disponible.

Panretin n'est pas indiqué chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans.

Personnes âgées

Il n'y a aucune recommandation spécifique pour l'utilisation chez l'homme âgé (de plus de 65 ans). Le sarcome de Kaposi associé au SIDA est rare dans cette population.

Patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique

Il n'existe pas de donnée relative à l'utilisation de Panretin gel chez les patients atteints d'une insuffisance rénale ou d'une maladie hépatique. Les études pharmacocinétiques indiquent que les variations et la fréquence de détection des concentrations plasmatiques quantifiables de l'acide 9-*cis*-rétinoïque chez les patients atteints d'un SK après application du médicament étaient comparables aux variations et à la fréquence de détection des concentrations plasmatiques quantifiables de l'acide 9-*cis*-rétinoïque circulant naturellement présent chez les individus non traités (voir rubrique 5.2). Théoriquement, aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale ou une maladie du foie. Ces patients doivent être attentivement surveillés et la fréquence de leur traitement doit être réduite ou le traitement interrompu en cas de survenue d'effets indésirables.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité aux rétinoïdes en général, à la substance active, l'alitrétinoïne, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Grossesse et allaitement (voir rubrique 4.6).
- Femmes planifiant une grossesse.
- Traitement de lésions du SK siégeant à proximité d'autres affections cutanées.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La classe des rétinoïdes est associée à des réactions de photosensibilité. Aucune réaction de photosensibilité liée à l'utilisation de Panretin gel n'a été rapportée dans les différentes études cliniques. Toutefois, il est indispensable de conseiller aux patients de protéger au maximum les zones traitées du soleil ou autre rayonnement ultraviolet (UV) (voir rubrique 5.3).

La prise alimentaire quotidienne de vitamine A ne devrait pas dépasser la valeur recommandée pour l'apport alimentaire.

L'alitrétinoïne peut provoquer des malformations fœtales. Les femmes en âge de procréer doivent avoir recours à une méthode de contraception efficace au cours du traitement par Panretin gel (voir rubrique 4.6) et pendant le mois qui suit l'arrêt du traitement.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

L'application de tout autre produit topique sur les lésions du SK traitées par Panretin doit être évitée. Les émoullissants peuvent être utilisés entre chaque application de Panretin pour prévenir une sécheresse cutanée excessive ou des démangeaisons. Toutefois, l'émoullissant devra être appliqué en respectant un intervalle d'au moins deux heures avant ou après toute application de Panretin.

Il n'est pas recommandé d'appliquer Panretin gel en même temps que des produits contenant du *N,N*-diéthyl-*m*-toluamide (DEET), molécule présente dans des produits anti-moustiques. Les études toxicologiques chez l'animal ont révélé une toxicité accrue du DEET lorsque ce dernier était inclus dans la formulation.

Les variations et la fréquence de détection des concentrations plasmatiques quantifiables de l'acide 9-*cis*-rétinoïque chez des patients atteints de SK et appliquant le médicament sur un nombre de lésions allant jusqu'à 64 étaient comparables aux valeurs respectives observées chez des patients non traités. En conséquence, le risque d'interactions médicamenteuses avec des molécules systémiques est faible.

Dans les études contrôlées versus l'excipient, il n'a été établi aucune preuve clinique d'interaction médicamenteuse avec les antirétroviraux systémiques, y compris les inhibiteurs de la protéase ; les antibiotiques de la famille des macrolides et les antifongiques dérivés azolés. Bien qu'aucune donnée ne soit disponible, il est possible que l'administration concomitante de médicaments inducteurs des

isoenzymes de la CYP soit susceptible de réduire les taux circulants d'alitrétinoïne, avec une diminution d'efficacité de Panretin gel.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à quatre semaines après l'arrêt du traitement.

Les hommes utilisant Panretin doivent prendre des précautions pour éviter une grossesse chez leur partenaire féminine.

Grossesse

Les rétinoïdes administrés par voie orale sont associés à des anomalies congénitales. Dans le cadre d'une utilisation conforme aux informations de prescription, il est généralement considéré que les rétinoïdes topiques induisent une faible exposition systémique en raison d'une absorption dermique minimale. Cependant, des facteurs individuels (par exemple, lésion cutanée, usage excessif) peuvent contribuer à augmenter l'exposition systémique.

Chez le lapin, l'alitrétinoïne s'est révélée tératogène à une dose donnant des concentrations plasmatiques environ 60 fois supérieures à la concentration plasmatique la plus élevée observée après application topique du gel chez des patients de sexe masculin atteints d'un SK. Toutefois, à ce jour, le taux d'une éventuelle augmentation des concentrations plasmatiques de l'acide 9-*cis*-rétinoïque, chez les patientes atteintes d'un SK traitées par le Panretin gel n'est pas connu; par conséquent, Panretin est contre-indiqué (voir rubrique 4.3) chez les femmes enceintes ou planifiant une grossesse. En cas d'utilisation chez une patiente enceinte ou si une patiente traitée par ce médicament débute une grossesse, le traitement doit être interrompu.

Allaitement

On ne sait pas si ce médicament est excrété dans le lait maternel. Sur la base des concentrations plasmatiques observées chez les patients, les concentrations de l'acide 9-*cis*-rétinoïque dans le lait constitueraient un risque faible pour le nourrisson. Toutefois, en raison de la survenue potentielle d'effets indésirables dus au Panretin gel chez le nouveau-né, l'allaitement doit être interrompu pendant le traitement.

Évitez tout contact du nouveau-né avec Panretin. Il est recommandé aux mères VIH positives de ne pas allaiter leur enfant afin d'exclure tout risque de transmission virale.

Fertilité

Aucune étude spécifique sur la fécondité n'a été menée chez l'homme ou la femme. Cependant, l'alitrétinoïne étant tératogène, les hommes et les femmes doivent utiliser des méthodes de contraception adéquates pour éviter que la partenaire tombe enceinte.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Panretin gel est destiné à un usage cutané et il est peu probable qu'il ait un effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables associés à l'utilisation de Panretin gel chez les sujets présentant un SK associé au SIDA sont presque exclusivement survenus au niveau du site d'application. La toxicité locale commence classiquement par un érythème ; en cas d'application continue de Panretin gel, l'érythème

peut s'intensifier et un œdème peut se développer. La toxicité locale peut limiter le traitement, avec érythème intense, œdème et vésicules. Au cours de l'application de Panretin gel, 69,1% des patients ont rapporté des effets indésirables au niveau du site d'application.

Le Tableau 3 présente les effets indésirables attribués au médicament au niveau du site d'application et rapportés au cours d'études cliniques menées chez des patients atteints d'un SK. La fréquence de survenue des effets indésirables est classée comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ et $< 1/10$) et peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ et $< 1/100$). La description des effets indésirables est incluse entre parenthèses.

Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 3 Effets indésirables rapportés chez des patients lors d'études cliniques

Classe de systèmes d'organes (terminologie MedDRA)	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique			Lymphadénopathie
Affections du système nerveux		Paresthésie (picotements, fourmillements)	
Affections vasculaires		Hémorragies (saignements au niveau ou autour des lésions), œdème (œdème, tuméfaction, inflammation), œdème périphérique	Phlébite, troubles vasculaires
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Troubles cutanés (craquelures, croûtes, escarres, excoriation, écoulement, exsudation), rash (érythème, rougeur, desquamation, irritation, dermatite), prurit (démangeaisons, prurit)	Ulcère cutané, écoulement séreux, dermatite exfoliative (desquamation, exfoliation), dyschromie (taches brunes, hyperpigmentation autour de la lésion, pâleur), sécheresse cutanée	Cellulite, éruption vésiculo-bulleuse, éruption maculo-papulaire, réaction allergique
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Douleur (sensation de brûlure, douleur, lésions sensibles)		Infection, y compris infection bactérienne

Le profil de sécurité de Panretin gel a fait l'objet d'une évaluation dans différentes études cliniques menées chez plus de 469 patients présentant un SK associé au SIDA et dont 439 d'entre eux étaient traités par l'alitrétinoïne à la concentration de 0,1%.

L'incidence des effets indésirables attribués au médicament tels que troubles cutanés, ulcères, douleur et rash apparaissait plus intense chez les patients appliquant Panretin gel quatre fois par jour que chez ceux l'appliquant moins fréquemment. Toutefois, l'incidence d'autres effets indésirables attribués au médicament tels que prurit, œdème, dermatite exfoliante et sécheresse cutanée n'a pas augmenté en fonction de la fréquence d'application.

L'incidence des rashes d'intensité légère/modérée (tous les événements, indépendamment de la causalité) a été moindre chez les patients traités pendant moins de 16 semaines que chez ceux traités pendant 16 semaines ou plus (léger, 33% contre 63% ; modéré, 29% contre 43%). L'incidence des rashes cutanés graves a été indépendante de la durée du traitement (10% dans les deux cas).

La toxicité locale associée au traitement par Panretin gel a été généralement résolue avec des ajustements de la posologie ou l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.2)

Seulement deux événements indésirables graves ont été rapportés (sepsis et cellulite chez le même patient).

Les effets indésirables observés avec Panretin gel sont comparables à ceux observés avec d'autres rétinoïdes topiques. Il est peu probable que les effets indésirables systémiques associés aux rétinoïdes oraux soient observés avec l'utilisation de Panretin gel. En effet, les variations et la fréquence des taux de concentration plasmatiques quantifiables de l'acide 9-*cis*-rétinoïque après application du médicament ont été comparables aux variations et à la fréquence des concentrations plasmatiques quantifiables de l'acide 9-*cis*-rétinoïque circulant naturellement présent chez les individus non traités.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

Une toxicité systémique consécutive à un surdosage aigu est peu probable avec l'application topique de Panretin gel.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : autres agents antinéoplasiques, code ATC: LO1XX22

Bien que l'action moléculaire de l'alitrétinoïne semble induite par interaction avec les récepteurs des rétinoïdes, le mécanisme d'action exact de ce médicament dans le traitement topique des lésions cutanées du SK associé au SIDA est inconnu. L'alitrétinoïne (acide 9-*cis*-rétinoïque), une hormone endogène naturellement présente et apparentée à la vitamine A, se lie et active tous les sous-types connus de récepteurs rétinoïques intracellulaires (RAR α , RAR β , RAR γ , RXR α , RXR β , RXR γ). Une fois activés, ces récepteurs fonctionnent comme des facteurs de transcription ligands dépendants qui régulent l'expression de gènes spécifiques. La régulation de l'expression des gènes par l'alitrétinoïne contrôle le processus de différenciation et de prolifération cellulaires à la fois dans les cellules normales et dans les cellules néoplasiques. L'efficacité de Panretin gel dans le traitement des lésions du SK peut être attribuée à la capacité de l'alitrétinoïne à inhiber la croissance *in vitro* des cellules du SK.

Panretin gel n'aurait que des effets thérapeutiques locaux et il ne joue pas de rôle dans la prévention ou le traitement des lésions viscérales du SK.

Deux études de phase III contrôlées, multicentriques, randomisées, réalisées en double aveugle, à groupes parallèles ont fourni les données relatives à l'efficacité de Panretin gel dans le traitement des lésions cutanées cibles/indicatrices du SK (Tableau 4). Le taux de réponse des patients a été évalué par le biais des critères de « AIDS Clinical Trials Group (ACTG) » (Groupe des essais cliniques sur le SIDA) pour la réponse des lésions du SK. L'étude 1 a comporté une phase ouverte dans laquelle les

patients eux-mêmes choisissaient de participer ou non. L'étude 2 a été suivie par une étude ouverte (Etude 2a) qui n'incluait que des patients provenant de l'étude 2 qui choisissaient de continuer à participer à l'étude.

Tableau 4 Meilleure réponse selon les critères ACTG pour la phase contrôlée relative aux excipients

	Etude 1 (3 f/j, 4 f/j) ¹		Etude 2 (2 f/j) ²	
	Panretin N= 134	Excipient N=134	Panretin N=62	Excipient N=72
Réponse clinique complète (RCC) %	0,7	0,0	1,6	0,0
Réponse partielle (RP) %	34,3	17,9	35,5	6,9
Maladie stable %	50,0	59,0	43,5	58,3
Progression de la maladie %	14,9	23,1	19,4	34,7
Réponse globale %	35,1	17,9 p=0,002	37,1	6,9 p= 0,00003

1. La posologie spécifiée par le protocole consistait en une application trois fois par jour (3 f/j) s'intensifiant à quatre fois par jour (4 f/j) après deux semaines, avec des ajustements vers le bas en fonction de la toxicité.
2. La posologie spécifiée par le protocole consistait en une application deux fois par jour (2 f/j) uniquement, avec des ajustements vers le bas en fonction de la toxicité.

Au cours de la phase en ouvert de l'étude 1 (N = 184), le taux de réponse globale a augmenté jusqu'à 66,7%. Dans l'étude 2a (N = 99), le taux de réponse globale a augmenté jusqu'à 56,1%.

Dans l'Etude 1, sur les 110 patients qui ont répondu au traitement, 36 (33%) ont rechuté qui étaient tous sauf 4 sous traitement.

Les taux de réponse ont été analysés à la fois par patient et par lésion. Le Tableau 5 présente les taux de réponse individuelle des lésions pour les patients ayant été traités par Panretin gel dans les études de phase III.

Tableau 5 Réponses des lésions cibles /indicatrices¹ chez les patients au cours des 12 premières semaines de l'étude, lors de la phase initiale menée en aveugle

	Patients avec un nombre donné de réponses (RCC ou RP) des lésions cibles/indicatrices			
	Etude 1		Etude 2	
	Panretin (N=134)	Excipient (N=134)	Panretin (N=62)	Excipient (N=72)
Nombre de lésions répondant au traitement ^{2,3}	N % ⁴	N % ⁴	N % ⁴	N % ⁴
Au moins une	73 (54,5 %)	42 (31,3 %)	33 (53,2 %)	21 (29,2 %)
Au moins quatre	27 (20,1 %)	8 (6,0 %)	8 (12,9 %)	2 (2,8 %)

1. Etude 1, 6 lésions cibles; Etude 2, jusqu'à 8 lésions cibles
2. Chaque lésion cible évaluée individuellement pour la réponse.
3. Lésions répondant au cours des 12 premières semaines de l'étude, à la phase initiale menée en aveugle, confirmées au minimum sur quatre semaines d'étude (la confirmation de la réponse peut avoir eu lieu après 12 semaines pour certaines lésions dans l'Etude 1).
4. Pourcentages calculés en nombre de patients avec des lésions ayant répondu divisé par le nombre total de patients dans la phase initiale menée en aveugle.

Dans un essai, 29 % des lésions ayant une réponse partielle (RP) mais pas de réponse clinique complète (RCC) au cours des 12 premières semaines de traitement ont développé une RCC au cours du traitement poursuivi au-delà de 12 semaines. Le temps estimé pour que les lésions avec une

réponse partielle (RP), développent une réponse clinique complète (RCC) est de 168 jours. Il est recommandé d'appliquer Panretin gel pendant une période thérapeutique initiale allant jusqu'à 12 semaines. Pour les lésions ayant répondu au traitement au cours de cette période, l'application peut être poursuivie sous réserve que la réponse s'améliore ou reste stable et que le médicament continue à être toléré. En cas de survenue d'une réponse complète d'une lésion, l'application de Panretin gel doit être arrêtée.

Il n'existe pas de donnée disponible relative à l'efficacité de Panretin gel en cas d'application sur des lésions compliquées (p. ex. lymphoedème).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les concentrations plasmatiques de l'acide 9-*cis*-rétinoïque ont été évaluées au cours d'études cliniques menées chez des patients présentant des lésions cutanées de SK associé au SIDA après application de doses quotidiennes répétées de Panretin gel sur une période allant jusqu'à 60 semaines. Un sous-groupe de ces patients a été suivi pendant le traitement avec un nombre de lésions allant jusqu'à 64 (de 4 à 64 lésions, médiane : 11,5) pendant une période allant jusqu'à 44 semaines (entre 2 et 44 semaines, médiane : 15). Dans ce dernier groupe, les variations et la fréquence de détection des concentrations plasmatiques quantifiables de l'acide 9-*cis*-rétinoïque chez les patients ayant un SK après application du médicament étaient comparables aux variations et à la fréquence de détection des concentrations plasmatiques quantifiables de l'acide 9-*cis*-rétinoïque circulant naturellement présent chez les individus non traités.

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicologie

Trois doses d'alitrétinoïne (0,01 %, 0,05 %, ou 0,5 %) dans un gel topique ont été administrées à des rats lors d'une étude de toxicologie cutanée menée sur 28 jours. Les effets observés au niveau du site d'application ont été, entre autres, érythème, hyperplasie de l'épiderme, et, desquamation. L'évaluation clinique a révélé des augmentations significatives du nombre des leucocytes polynucléaires, des monocytes, du pourcentage des monocytes et une diminution du pourcentage des lymphocytes au Jour 29 chez les rats traités par l'alitrétinoïne 0,5 % gel. L'évaluation clinique des paramètres biologiques a révélé des augmentations significatives, pertinentes sur le plan biologique, des valeurs moyennes de l'urée sanguine et des phosphatases alcalines chez la femelle après 28 jours de traitement. Le taux des LDL sériques avait augmenté dans les deux groupes, mâles et femelles, au Jour 29. Il n'y a pas eu de différences pertinentes sur les résultats hématologiques, ni de différences dans les paramètres biologiques après une période de 14 jours. Les augmentations observées dans les différences moyennes de poids corporel ont été attribuées principalement à la différence entre les valeurs finales des poids corporels. Après le traitement par l'alitrétinoïne 0,5 % gel, les concentrations plasmatiques moyennes chez le rat femelle ont été généralement en dessous des limites inférieures quantitatives (5 nMol) et les concentrations plasmatiques moyennes chez le rat mâle ont été de quelques 200 nMol. En revanche les concentrations plasmatiques de l'acide 9-*cis*-rétinoïque chez les patients ayant un SK et appliquant Panretin gel n'ont jamais dépassé 0,638 ng/ml (2,13 nMol). Ce taux correspond environ au 1/100 de la concentration moyenne mesurée chez le rat mâle.

Génotoxicité

Le potentiel génotoxique de l'alitrétinoïne a été étudié en utilisant le test d'Ames, l'essai *in vivo* sur le micronucleus de la souris, le test d'aberration chromosomique sur les lymphocytes humains et le test de mutation cellulaire CHO. Le médicament ne s'est pas révélé génotoxique.

Carcinogénèse, mutagenèse, altération de la fertilité

Il n'a pas été réalisé d'études déterminant le potentiel carcinogène de l'alitrétinoïne. En revanche, le potentiel mutagène a fait l'objet d'une évaluation et l'alitrétinoïne a donné des résultats négatifs au test

d'Ames, à l'essai *in vivo* sur le micronucleus de la souris, au test d'aberration chromosomique sur les lymphocytes humains et au test de mutation cellulaire CHO.

Tératogénicité

Dans une étude de doses *per os* menée chez le lapin, l'alitrétinoïne a induit d'importantes malformations à une dose équivalant à 35 fois la dose topique utilisée chez l'homme. Cette dose administrée chez le lapin a entraîné des concentrations plasmatiques équivalant à plus de 60 fois la concentration plasmatique la plus élevée observée chez les patients ayant un SK après application topique de Panretin gel. Aucune malformation apparente n'a été observée chez le lapin suite à une administration orale de doses 12 fois supérieures à la dose topique administrée chez l'homme (cette dose a entraîné des concentrations plasmatiques 60 fois supérieures à la concentration plasmatique la plus élevée observée chez les patients ayant un SK après application topique du gel). Toutefois, un taux accru de fusion des sternères a été observé.

Phototoxicité

Le potentiel de phototoxicité de l'alitrétinoïne a été évalué sur la base de ses propriétés chimiques et de données obtenues à partir d'une batterie de tests *in vitro*. Les résultats laissent suggérer que l'alitrétinoïne absorbe la lumière dans la gamme des UV et est sujette à une photodégradation en d'autres isomères (avec une prédominance pour l'acide *trans*-rétinoïque). Il a été démontré que l'alitrétinoïne avait un faible potentiel pour développer un effet photo-irritant sur la base de la liaison de l'histidine et de la photoprotéine. Dans les essais *in vitro* basés sur les cellules, l'alitrétinoïne a démontré un faible potentiel phototoxique.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Ethanol
Macrogol 400
Hydroxypropylcellulose
Butylhydroxytoluène

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments. L'utilisation de tout autre produit topique sur les lésions SK traitées est à éviter. Panretin gel ne doit pas être utilisé en même temps que des produits renfermant du DEET.

6.3 Durée de conservation

Tube non ouvert : 3 ans.

Après ouverture : tout produit restant doit être éliminé 90 jours après la première ouverture du tube.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Conserver le conditionnement primaire soigneusement fermé.

Après ouverture du tube pour application, revisser soigneusement le bouchon pour éviter tout contact avec l'air. Conserver les tubes ouverts de Panretin gel à une température ne dépassant pas 25 °C et les protéger de toute exposition à une forte lumière et une forte chaleur (p.ex. exposition directe au soleil).

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Panretin gel est présenté sous forme d'un tube époxy-aluminium multi-usage de 60 g. Chaque étui contient un tube de gel.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Panretin gel contient de l'alcool, ne pas l'approcher d'une flamme.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/00/149/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 11 octobre 2000
Date du dernier renouvellement : 27 Septembre 2010

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS RELATIVES À L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- C. OBLIGATIONS SPÉCIFIQUES À REMPLIR PAR LE TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Ce médicament n'est plus autorisé

A. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Eisai Manufacturing Limited
European Knowledge Centre
Mosquito Way
Hatfield
Hertfordshire
AL10 9SN
Royaume-Uni

Ou

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Allemagne

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS RELATIVES À L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• **CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION IMPOSÉES AU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

• **CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

Sans objet.

• **AUTRES CONDITIONS**

Sans objet.

C. OBLIGATIONS SPÉCIFIQUES À REMPLIR PAR LE TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sans objet.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

A. ÉTIQUETAGE

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

TEXTE DEVANT FIGURER SUR LA BOÎTE EXTÉRIEURE ET SUR L'ÉTIQUETTE DU TUBE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Panretin 0,1 % gel
alitrétinoïne

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

1 g de gel contient 1 mg d'alitrétinoïne (0,1%).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : éthanol, macrogol 400, hydroxypropylcellulose, butylhydroxytoluène.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Gel, 60 g

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Médicament à usage cutané.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Ne pas appliquer sur les yeux ou sur les muqueuses
Contient de l'alcool, ne pas approcher d'une flamme

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Conserver le conditionnement primaire soigneusement fermé.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Allemagne

12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/00/149/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Panretin 0,1% gel

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

B. NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

Notice : Information de l'utilisateur

Panretin 0,1% gel alitrétinoïne

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice?:

1. Qu'est-ce que Panretin et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Panretin
3. Comment utiliser Panretin
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Panretin
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Panretin et dans quel cas est-il utilisé

Panretin appartient à la classe de médicaments qui sont apparentés à la vitamine A et appelés « rétinoïdes ».

Panretin est utilisé chez les patients présentant un sarcome de Kaposi (SK) associé au SIDA. Il est indiqué dans le traitement des lésions du SK :

- siégeant sur la peau uniquement
- qui n'ont pas été améliorées par le traitement anti-VIH
- sur les zones où la peau n'est pas ulcérée
- lorsque la zone cutanée autour de la lésion n'est pas œdémateuse
- si votre médecin juge que les autres traitements ne vous conviennent pas.

Panretin n'est pas utilisé pour le traitement des lésions internes du SK.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Panretin

N'utilisez jamais Panretin :

- si vous êtes allergique à l'alitrétinoïne ou à des médicaments équivalents contenant des rétinoïdes
- si vous êtes allergique à l'un des autres composants contenus dans ce médicament, mentionnés dans la rubrique 6
- si vous êtes enceinte
- si vous planifiez une grossesse
- si vous allaitez
- sur les lésions SK siégeant à proximité d'une autre maladie de la peau

Faites attention avec Panretin

- Panretin ne doit pas être utilisé chez les enfants et adolescents en dessous de 18 ans.
- Ne pas appliquer le gel sur ou près des parties sensibles du corps telles que les yeux, les narines, la bouche, les lèvres, le vagin, l'extrémité de la verge, le rectum ou l'anus.

- Ne pas appliquer le gel sur la peau saine entourant une lésion du SK. Panretin peut provoquer une irritation ou une rougeur indésirables de la peau saine.
- Ne pas utiliser de produits anti-moustiques contenant du DEET (*N,N*-diéthyl-*m*-toluamide) ou tout autre produit contenant du DEET lorsque vous utilisez Panretin.
- Eviter toute exposition prolongée de la zone traitée au soleil ou autre rayonnement ultraviolet (UV) (tel que les lampes à bronzer).
- Les émoullients peuvent être utilisés entre chaque application de Panretin de manière à prévenir tout excès de sécheresse ou de démangeaisons. Toutefois, les émoullients ne pourront être appliqués que deux heures minimum avant ou après l'application de Panretin.
- Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode contraceptive efficace lorsqu'elles utilisent Panretin et durant le mois qui suit l'arrêt du traitement.

Autres médicaments et Panretin

Evitez l'utilisation d'autres produits sur vos lésions SK traitées tels que l'application de produits anti-moustiques sur votre peau.

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez ou avez récemment pris un autre médicament, y compris tout autre médicament obtenu sans ordonnance-.

Panretin avec des aliments et boissons

Il est recommandé que la prise alimentaire quotidienne de vitamine A ne dépasse pas la quantité suggérée par votre médecin.

Grossesse

N'utilisez PAS Panretin si vous êtes enceinte ou envisagez une grossesse. Votre médecin pourra vous fournir plus d'informations.

Allaitement

N'allaitez pas votre enfant lorsque vous utilisez Panretin. Il convient de prendre toutes les précautions nécessaires pour ne pas mettre votre nourrisson en contact avec les zones de votre peau récemment traitées par Panretin.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Panretin ne risque pas d'avoir un quelconque effet sur votre aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

3. Comment utiliser Panretin

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Lors de la première ouverture, utilisez la partie pointue du bouchon pour percer l'opercule de protection en métal.

Comment appliquer Panretin : Ce médicament est à usage cutané (sur la peau) uniquement

Appliquer Panretin deux fois par jour pour commencer, une fois le matin et une fois le soir. Par la suite, votre médecin décidera de la fréquence d'application du gel en fonction de la réponse de vos lésions SK et des effets indésirables.

Lavez-vous les mains avant d'appliquer Panretin sur vos lésions du SK. Etalez le gel en couche épaisse sur la totalité de la surface de chacune des lésions à traiter. Il n'est pas nécessaire de faire pénétrer le gel dans la lésion. Evitez d'appliquer le gel sur les zones saines de la peau entourant la lésion. Cela contribuera à atténuer toute irritation et rougeur susceptibles de se produire. Une application correcte laissera une petite quantité de gel visible à la surface de la lésion lorsque vous aurez terminé.

- Immédiatement après l'application, lavez-vous les mains avec de l'eau et du savon et essuyez la peau saine mise en contact avec le gel à l'aide d'un mouchoir jetable.
- Laissez sécher le gel pendant trois à cinq minutes avant de remettre vos vêtements. Ne pas recouvrir les lésions traitées avec un pansement ou autre type de tissu.
- Il est recommandé d'utiliser un savon doux pour la douche ou le bain.
- Si vous avez l'impression que l'effet de Panretin est trop fort ou trop faible, consultez votre médecin ou votre pharmacien.
- Evitez de prendre une douche ou un bain durant les trois heures qui suivent l'application du médicament.
- Evitez de gratter les zones traitées.
- Panretin contient de l'alcool. Ne pas l'approcher d'une flamme.

Votre médecin vous indiquera la durée de votre traitement.

- Ne soyez pas découragé(e) si vous ne constatez pas d'amélioration immédiate.
- Cela peut prendre jusqu'à 12 semaines avant de constater une quelconque amélioration.
- N'arrêtez pas le traitement au premier signe d'amélioration.
- Vous pouvez avoir à réduire le nombre d'applications quotidiennes ou à interrompre l'utilisation de Panretin temporairement si vous avez une irritation importante de la peau. Il est essentiel de consulter votre médecin qui vous indiquera les mesures à prendre.

Si vous avez utilisé plus de Panretin que vous n'auriez dû

Il n'a pas été rapporté de cas de surdosage avec Panretin.

Si vous oubliez d'utiliser Panretin

N'utilisez pas de dose double pour compenser la dose simple que vous avez oubliée. Appliquez la dose suivante au moment habituel.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Comme tous les médicaments, Panretin peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Les effets indésirables sont plus susceptibles de survenir à l'endroit où Panretin a été appliqué et commencent en règle générale par une rougeur. Avec l'application continue de Panretin, la rougeur et l'irritation peuvent s'intensifier et une tuméfaction est susceptible de se développer au niveau du site d'application. Si les effets indésirables deviennent trop gênants, avec rougeur et irritation intenses, éruption cutanée, tuméfaction ou douleur, demandez conseil à votre médecin qui ajustera la posologie de votre traitement. La plupart des patients peuvent continuer à utiliser Panretin en diminuant la fréquence d'application quotidienne. Il est parfois nécessaire d'interrompre le traitement, votre médecin vous indiquera la conduite à tenir.

Les effets indésirables suivants ont été notés sur les zones de la peau où Panretin a été appliqué :

Très fréquents (pouvant survenir chez plus d'un patient sur 10 traités) :

Eruption cutanée, desquamation, irritation, rougeur
Craquelures, formation de croûtes, escarres, écoulement
Douleur, sensation de brûlure, peau sensible
Démangeaisons

Fréquents (pouvant survenir chez moins d'un patient sur 10 traités, mais chez plus d'un patient sur 100 traités) :

Desquamation, sécheresse cutanée
Tuméfaction, inflammation
Sensation de picotements, fourmillements

Saignement
Décoloration de la peau
Ulcère cutané

Peu fréquents (pouvant survenir chez moins d'un patient sur 100 traités, mais chez plus d'un patient sur 1000 traités) :

Infection
Réaction allergique
Augmentation de la taille des ganglions lymphatiques
Pâleur cutanée

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme grave ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Panretin

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée au bout du tube.

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Conserver le conditionnement primaire soigneusement fermé. Bien refermer le tube avec le bouchon après chaque utilisation.

Après ouverture, utiliser dans les 90 jours.

L'ouverture du tube de Panretin est protégée par un opercule de protection en métal. Si cet opercule a été percé ou est absent lorsque vous ouvrez pour la première fois le tube, N'UTILISEZ PAS celui-ci et ramenez le produit à votre pharmacie.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Panretin

- La substance active est l'alitrétinoïne ; 1 g de gel contient 1 mg d'alitrétinoïne.
- Les autres composants sont : éthanol, macrogol 400, hydroxypropylcellulose et butylhydroxytoluène.

Comment se présente Panretin et contenu de l'emballage extérieur

Panretin est un gel clair, de couleur jaune. Il est présenté sous forme d'un tube époxy-aluminium multi-usage de 60 g.

Chaque étui contient un tube de gel.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

Eisai Manufacturing Limited
Mosquito Way
Hatfield
Hertfordshire
AL10 9SN
Royaume-Uni

Ou

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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 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

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.