

Lijek koji više nije odobren

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Panretin 0,1% gel

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 g gela sadrži 1 mg alitretinoina (0,1%).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Gel.

Bistri žuti gel.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Panretin gel je indiciran za topikalno liječenje kožnih lezija u bolesnika s Kaposijevim sarkomom (KS) povezanim s AIDS-om kada:

- lezije nisu ulcerirane niti limfedematozne
- nije potrebno liječenje visceralnog KS
- lezije ne odgovaraju na sistemsku antiretrovirusnu terapiju
- radioterapija ili kemoterapija nisu primjerene

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Terapiju Panretinom smije započeti i održavati samo liječnik specijalist s iskustvom u liječenju bolesnika s Kaposijevim sarkomom.

Muškarci

Bolesnici trebaju nanijeti Panretin na kožne lezije KS u dovoljnoj količini tako da svaka lezija bude pokrivena izdašnim slojem gela.

Učestalost primjene

U početku bolesnici trebaju nanositi Panretin na kožne lezije KS dva puta na dan. Učestalost primjene može se postupno povećati na tri ili četiri puta na dan sukladno podnošljivosti pojedine lezije, s time da između povećanja doze ne smije proteći manje od dva tjedna. Učestalost primjene potrebno je prilagoditi neovisno za svaku leziju. Ako na mjestu primjene nastupi toksičnost, učestalost primjene može se smanjiti kako je opisano niže. Nema podataka o djelotvornosti Panretina kad se primjenjuje rjeđe od dva puta na dan.

Lokalna nadražnost kože može se odrediti prema ljestvici s pet stupnjeva prikazanoj u Tablici 1. Smjernice za konkretnu prilagodbu liječenja zbog lokalne kožne toksičnosti povezane s liječenjem navedene su u Tablici 2.

Tablica 1 Stupnjevanje lokalne nadraženosti kože

STUPANJ	DEFINIRAJUĆI KLINIČKI ZNAKOVI
0 = nema reakcije	Nijedan
1 = blagi	Jasno ružičasta do crvena obojenost
2 = umjereni	Pojačano crvenilo, mogući edem
3 = teški	Izraženo crvenilo, s edemom, sa ili bez nastanka vezikula
4 = vrlo teški	Tamno crvenilo, oticanje i edem sa ili bez znakova stvaranja bula i nekroze

Tablica 2 Smjernice za prilagodbu kod liječenja ograničenog toksičnošću

LOKALNA NADRAŽENOST KOŽE (stupnjevi prema Tablici 1)	PRILAGODBE LIJEČENJA
Stupanj 0, 1 ili 2	Nije potrebno ništa poduzimati osim kontinuiranog praćenja.
Stupanj 3	Potrebno je smanjiti učestalost ili prekinuti liječenje takve lezije. Kad se nadraženost kože poboljša do stupnja 0 ili 1, može se ponovno početi s liječenjem dva puta na dan, povećavajući dozu svaka dva tjedna ovisno o podnošljivosti.
Stupanj 4	Kao za stupanj 3 nadraženosti. Međutim, ne smije se ponovno početi s liječenjem ako je toksičnost stupnja 4 nastupila kod učestalosti primjene manje od dva puta na dan.

Trajanje primjene

Za početak se preporučuje primjenjivati Panretin na lezije u razdoblju do 12 tjedana. Potrebno je prekinuti liječenje lezija čija se površina i/ili visina nije smanjila do 12. tjedna. Kod onih lezija čija se visina i/ili površina smanjila do 12 tjedna, može se nastaviti s primjenom pod uvjetom da postoji neprekidno poboljšanje ili barem održanje odgovora te da se lijek i dalje podnosi.

Liječenje svake lezije koja se prema kliničkoj procjeni potpuno povukla treba prekinuti.

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti prije rukovanja ili primjene lijeka

Bolesnici moraju oprati ruke prije i nakon primjene; nije potrebno nositi rukavice. Gel se mora ostaviti od tri do pet minuta da se osuši prije nego što ga se pokrije tkaninom. Okluzivne povoje treba izbjegavati.

Mora se izbjegavati nanošenje gela na normalnu kožu oko lezija.

Gel se ne smije primjenjivati na oči ili sluznice ili u njihovoj blizini. Tuširanje, kupanje ili plivanje treba izbjegavati najmanje tri sata nakon nanošenja gela.

Žene

Sigurnost i učinkovitost u žena nisu ustanovljene zbog nedostatka kliničkih podataka. Kaposijev sarkom povezan s AIDS-om nije čest u žena.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost Panretin gela u djece u dobi manjoj od 18 godina starosti nisu ustanovljene.

Nema dostupnih podataka.

Panretin nije odobren za primjenu u djece i adolescenata ispod 18 godina starosti.

Stariji muškarci

Nema posebnih preporuka za primjenu u starijih muškaraca (iznad 65 godina starosti). Kaposijev sarkom povezan s AIDS-om nije čest u ovoj populaciji.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre

Nema podataka o primjeni Panretin gela u bolesnika s insuficijencijom bubrega ili bolešću jetre. Farmakokinetička ispitivanja pokazuju da su raspon i učestalost detekcije mjerljivih koncentracija 9-*cis*-retinoične kiseline u bolesnika s KS nakon primjene ovog lijeka bili usporedivi s rasponom i učestalošću detekcije mjerljivih koncentracija u plazmi cirkulirajuće,

prirodno prisutne 9-*cis*-retinoične kiseline u neliječenih pojedinaca (vidjeti dio 5.2). Teoretski, nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s insuficijencijom bubrega ili bolešću jetre, ali takve je bolesnike potrebno pažljivo pratiti te smanjiti učestalost ili prekinuti liječenje ako nastupe nuspojave.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na retionide općenito, djelatnu tvar alitretinoin ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Trudnoća i dojenje (vidjeti dio 4.6).
- Žene koje planiraju trudnoću.
- Liječenje lezija KS koje su vrlo blizu drugim kožnim promjenama.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Skupina retinoida povezana je s fotoosjetljivošću. Nije bilo prijava fotoosjetljivosti povezane s primjenom Panretin gela u kliničkim ispitivanjima. Međutim, bolesnike se mora upozoriti da smanje izlaganje liječenih područja sunčevom ili drugom ultraljubičastom (UV) svjetlu (vidjeti dio 5.3).

Preporučuje se da dnevni unos vitamina A hranom ne bude veći od preporučenog dnevnog unosa.

Alitretinoin može naškoditi fetusu. Žene reproduktivne dobi moraju koristiti pouzdane oblike kontracepcije tijekom liječenja Panretinom (vidjeti dio 4.6) i još mjesec dana nakon prestanka liječenja.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Potrebno je izbjegavati primjenu drugih topikalnih pripravaka na lezije KS liječene Panretinom. Mineralna ulja mogu se nanositi između dvije primjene Panretina kako bi se pomoglo sprječavanju prekomjerne suhoće i svrbeža kože. Međutim, mineralno ulje ne smije se nanijeti najmanje dva sata prije ili poslije primjene Panretin gela.

Ne preporučuje se primjenjivati Panretin gel istodobno s pripravcima koji sadrže *N,N*-dietil-*m*-toluamid (DEET), uobičajeni sastojak sredstava za odbijanje insekata. Toksikološka ispitivanja na životinjama pokazala su povećanu toksičnost DEET-a kad je DEET bio sastavni dio formulacije.

Raspon i učestalost detekcije mjerljivih koncentracija 9-*cis*-retinoične kiseline u plazmi bolesnika s KS pri primjeni lijeka na najviše 64 lezije bile su usporedive s vrijednostima u neliječenih bolesnika. Stoga postoji mala mogućnost interakcija sa sistemskim lijekovima.

U ispitivanjima u kojima se kao kontrola koristila podloga nije bilo kliničkih dokaza interakcija sa sistemskim antiretrovirusnim tvarima, uključujući inhibitore proteaze; makrolidne antibiotike i azolne antimikotike. Iako nema dostupnih podataka, postoji mogućnost da će istodobna primjena lijekova koji induciraju izoenzime CYP smanjiti razine cirkulirajućeg alitretinoina, uz mogući negativni učinak na djelotvornost Panretin gela.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti djelotvornu kontracepciju za vrijeme i mjesec dana nakon završetka liječenja.

Muškarci koji koriste Panretin gel trebaju primjenjivati mjere opreza kako bi osigurali da njihove partnerice ne zatrudne.

Trudnoća

Peroralno primijenjeni retinoidi povezani su s urođenim manama. Kada se topikalni retinoidi primjenjuju u skladu s informacijama o lijeku, u načelu se smatra da dovode do male sistemske izloženosti zbog minimalne apsorpcije kroz kožu. Međutim, određeni faktori (npr. oštećena kožna barijera, prekomjerna uporaba) mogu pridonijeti povećanoj sistemske izloženosti. U kunića se pokazalo da je alitretinoin teratogen u dozi pri kojoj su postignute oko 60 puta veće koncentracije u plazmi u odnosu na najveće opažene koncentracije u plazmi muških ispitanika s KS nakon topikalne primjene gela. Međutim, trenutno nije sigurno u kojoj bi mjeri topikalno liječenje Panretin gelom povećalo koncentracije 9-*cis*-retinoične kiseline iznad fizioloških razina u plazmi žena s KS; stoga je Panretin kontraindiciran (vidjeti dio 4.3) tijekom trudnoće, kao i u žena koje planiraju trudnoću. Ako se ovaj lijek primjenjuje tijekom trudnoće ili ako bolesnica zatrudni tijekom uzimanja ovog lijeka, liječenje se mora prekinuti.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se ovaj lijek u majčino mlijeko. Na temelju koncentracija u plazmi opaženih u bolesnika, koncentracije 9-*cis*-retinoične kiseline u mlijeku vjerojatno predstavljaju mali rizik za dojenče. Međutim, zbog mogućih neželjenih učinaka Panretin gela u dojene dojenčadi, majke moraju prekinuti dojenje prije početka primjene ovog lijeka i ne smiju započeti dojiti dok primjenjuju ovaj lijek.

Potrebno je paziti da novorođenče ne dođe u kontakt s područjima kože na koja je nedavno nanesen Panretin. Majkama zaraženima HIV-om ne preporučuje se dojiti djecu kako bi se isključio rizik od prijenosa virusa.

Plodnost

Nisu provedena posebna ispitivanja učinaka na plodnost u muškaraca i žena. Međutim, alitretinoin je teratogen, tako da i muškarci i žene trebaju primjenjivati odgovarajuće mjere opreza kako bi se izbjegla trudnoća u partnerica.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Panretin gel je namijenjen za kožnu primjenu i nije vjerojatno da će imati učinak na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Nuspojave povezane s primjenom Panretin gela kod KS povezanog s AIDS-om nastale su gotovo isključivo na mjestu primjene. Kožna toksičnost obično počinje kao eritem; s nastavkom primjene Panretin gela eritem se može pojačati i može se razviti edem. Kožna toksičnost može ograničiti liječenje pri izraženom eritemu, edemu i nastanku vezikula. Kod primjene Panretin gela, 69,1% bolesnika primijetilo je nuspojave na mjestu primjene.

Tablica 3 prikazuje sljedeće nuspojave na mjestu primjene povezane s lijekom koje su bile zabilježene u kliničkim ispitivanjima u bolesnika s KS. Nuspojave se po učestalosti klasificiraju kao vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$) i manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$). Nuspojave uključuju doslovne izraze u zagradama.

Unutar svake skupine po učestalosti, nuspojave su navedene silaznim slijedom prema ozbiljnosti.

Tablica 3 Nuspojave zabilježene u bolesnika u kliničkim ispitivanjima

Klasifikacija organskih sustava (MedDRA terminologija)	Vrlo često	Često	Manje često
Poremećaji krvi i limfnog sustava			Limfadenopatija
Poremećaji živčanog sustava		parestezije (bockanje, trnci)	
Krvožilni poremećaji		hemoragija (krvarenje u ili oko lezije), edem (edem, oticanje, upala), periferni edem	flebitis, krvožilni poremećaj
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	kožni poremećaj (ispucalost, hrapavost, kraste, ogrebotine, vlaženje, gnojni iscjedak), osip (eritem, crvenilo, ljuskanje, nadraženost, dermatitis), pruritus (svrbež, pruritus)	kožni ulkus, serozna drenaža, ekfolijativni dermatitis (perutanje, ljuštenje, deskvamacija, ekfolijacija), diskoloracija kože (smeđa diskoloracija, okolna hiperpigmentacija, blijeda koža), suha koža	celulitis, vezikulobulozni osip, makulopapularni osip, alergijska reakcija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	bol (žarenje, bol, osjetljivost)		infekcija, uključujući bakterijsku infekciju

Sigurnost Panretin gela procijenjena je u kliničkim ispitivanjima u više od 469 bolesnika s KS povezanim s AIDS-om, od kojih je 439 bilo liječeno alitretinoinom u koncentraciji od 0,1%.

Incidencija kožnog poremećaja povezanog s lijekom, kožnog ulkusa, bola i osipa čini se da je veća u bolesnika koji su primjenjivali Panretin gel četiri puta na dan nego u onih koji su ga primjenjivali manje učestalo. Međutim, čini se da se incidencija drugih jednako čestih nuspojava povezanih s lijekom kao što su pruritus, edem, ekfolijativni dermatitis i suha koža ne povećava s učestalošću primjene.

Incidencija blagog/umjerenog osipa (svi slučajevi bez obzira na uzrok) bila je manja u bolesnika liječenih kraće od 16 tjedana nego u onih liječenih 16 tjedana ili dulje (blagi, 33% nasuprot 63%; umjeren, 29% nasuprot 43%). Incidencija teškog kožnog osipa bila je neovisna o trajanju liječenja (10% u oba slučaja).

Lokalna kožna toksičnost povezana s terapijom gelom Panretin općenito se povlačila s prilagodbom ili prekidom liječenja (vidjeti dio 4.2).

Bile su prijavljene samo dvije ozbiljne nuspojave (sepsa i celulitis u istog bolesnika).

Nuspojave primijećene s Panretin gelom slične su nuspojavama primijećenima pri primjeni drugih topikalnih retinoida. Malo je vjerojatno da će se neželjene sistemske nuspojave povezane s oralnim retinoidima primijetiti pri primjeni gela Panretin zato što su raspon i učestalost mjerljive koncentracije 9-*cis*-retinoične kiseline nakon primjene ovog lijeka usporedivi s rasponom i učestalošću mjerljivih koncentracija u plazmi cirkulirajuće, fiziološki prisutne 9-*cis*-retinoične kiseline u neliječenih osoba.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Nije zabilježen niti jedan slučaj predoziranja.

Sistemska toksičnost nakon akutnog predoziranja pri topikalnoj primjeni gela Panretin nije vjerojatna.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: ostali neoplastici, ATK oznaka: L01XX22

Iako se smatra da je molekularno djelovanje alitretinoina posredovano interakcijom s retinoidnim receptorima, točan mehanizam djelovanja ovog lijeka u topikalnom liječenju kožnih lezija Kaposijevog sarkoma povezanog s AIDS-om nije poznat. Alitretinoin (9-*cis*-retinoična kiselina), fiziološki endogeni hormon sličan vitaminu A, veže se i aktivira sve poznate podvrste unutarstaničnih retinoidnih receptora (RAR α , RAR β , RAR γ , RXR α , RXR β , RXR γ). Nakon aktivacije, ti receptori funkcioniraju kao transkripcijski čimbenici ovisni o ligandu koji reguliraju ekspresiju posebnih gena. Regulacija ekspresije gena alitretinoinom kontrolira proces stanične diferencijacije i proliferacije u zdravih i neoplastičnih stanica. Djelotvornost gela Panretin u liječenju lezija KS može biti povezana s dokazanom sposobnošću alitretinoina da *in vitro* inhibira rast stanica KS.

Može se očekivati da Panretin gel ima samo lokalne terapijske učinke i nema ulogu u sprječavanju ili liječenju visceralnog KS.

Dva kontrolirana, multicentrična, randomizirana, dvostruko slijepa ispitivanja faze III na usporednim skupinama osigurala su podatke za Panretin gel u liječenju indeksnih kožnih lezija KS (Tablica 4). Stopa odgovora bolesnika bila je procijenjena pomoću kriterija Skupine za klinička ispitivanja AIDS-a (ACTG) za odgovor lezija KS. Ispitivanje 1 je uključivalo otvorenu fazu u kojoj su sami bolesnici izabirali sudjelovati u ispitivanju. Za ispitivanjem 2 slijedilo je otvoreno ispitivanje (Ispitivanje 2a), koje je uključilo samo bolesnike iz Ispitivanja 2 koji su odabrali nastaviti sudjelovanje.

Tablica 4 Najbolji odgovor prema kriterijima ACTG-a u fazi kontroliranoj podlogom

	Ispitivanje 1 (TID, QID) ¹		Ispitivanje 2 (BD) ²	
	Panretin N= 134	Podloga N=134	Panretin N=62	Podloga N=72
Potpuni klinički odgovor (CCR) %	0,7	0,0	1,6	0,0
Djelomični odgovor (PR) %	34,3	17,9	35,5	6,9
Stabilna bolest %	50,0	59,0	43,5	58,3
Progresivna bolest %	14,9	23,1	19,4	34,7
Ukupni odgovor %	35,1	17,9 p=0,002	37,1	6,9 p= 0,00003

1. Režim doziranja određen planom ispitivanja sastojao se od primjene tri puta na dan (TID) koja se povećala na četiri puta na dan (QID) nakon dva tjedna, uz prilagodbu na niže doze u slučaju toksičnosti.
2. Režim doziranja određen planom ispitivanja sastojao se od primjene samo dva puta na dan (BD), uz prilagodbu na niže doze u slučaju toksičnosti.

U otvorenoj fazi Ispitivanja 1 (N = 184) stopa ukupnog odgovora povećala se na 66,7%. U Ispitivanju 2a (N = 99), stopa ukupnog odgovora povećala se na 56,1%.

U Ispitivanju 1, od 110 bolesnika s odgovorom na liječenje, 36 (33%) je imalo relaps, dok su svi osim njih četvero i dalje bili na aktivnom liječenju.

Stope odgovora analizirane su po bolesniku kao jedinici analize i po leziji. Tablica 5 prikazuje stope odgovora pojedinih lezija u bolesnika liječenih gelom Panretin u ispitivanjima faze III.

Tablica 5 Odgovori indeksnih/indikatorskih lezija¹ u bolesnika tijekom prvih 12 tjedna ispitivanja u početnoj slijepoj fazi

	Bolesnici s odgovorom zadanog broja indeksnih/indikatorskih lezija (CCR ili PR)			
	Ispitivanje 1		Ispitivanje 2	
Broj odgovora	Panretin (N=134)	Podloga (N=134)	Panretin (N=62)	Podloga (N=72)
Lezije ^{2,3}	N % ⁴	N % ⁴	N % ⁴	N % ⁴
Najmanje jedna	73 (54,5%)	42 (31,3%)	33 (53,2%)	21 (29,2%)
Najmanje četiri	27 (20,1%)	8 (6,0%)	8 (12,9%)	2 (2,8%)

1. Ispitivanje 1, 6 indeksnih lezija; Ispitivanje 2, do 8 indeksnih lezija
2. Odgovor procijenjen za svaku indeksnu leziju pojedinačno.
3. Lezije koje su odgovorile tijekom prvih 12 tjedana početne slijepe faze ispitivanja, s potvrđenim odgovorom tijekom najmanje četiri tjedna ispitivanja (potvrda odgovora mogla je biti nakon 12 tjedana za neke lezije u Ispitivanju 1).
4. Postotci izračunati kao broj bolesnika s lezijama koje su odgovorile na liječenje podijeljen s ukupnim brojem bolesnika u početnoj slijepoj fazi.

U jednom ispitivanju, 29% lezija koje su pokazale djelomični odgovor (PR) ali nisu postigle potpuni klinički odgovor (CCR) unutar prvih 12 tjedana liječenja dostigle su CCR tijekom nastavka liječenja nakon 12. tjedna. Predviđeno vrijeme u kojem su lezije koje su postigle djelomični odgovor (PR) kasnije postigle potpuni klinički odgovor (CCR) iznosilo je 168 dana. U početnom razdoblju liječenja preporučuje se primjenjivati Panretin gel u trajanju do 12 tjedana. Kod lezija koje su odgovorile na liječenje tijekom tog vremena može se nastaviti s primjenom pod uvjetom da se odgovor poboljšava ili održava i da se gel i dalje podnosi. Ako nastupi potpuni odgovor lezije, na tu leziju nije potrebno dalje primjenjivati Panretin gel.

Nema podataka o djelotvornosti gela Panretin kad se nanosi na komplicirane lezije (npr., kad je prisutan limfedem).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Koncentracije 9-*cis*-retinoične kiseline u plazmi bile su procijenjene tijekom kliničkih ispitivanja u bolesnika s kožnim lezijama KS povezanog s AIDS-om nakon opetovane višekratne dnevne primjene doze Panretin gela u trajanju do 60 tjedana. Podskupina ovih bolesnika bila je praćena tijekom liječenja do 64 lezije (raspon 4-64, medijan 11,5 lezija) u trajanju do 44 tjedna (raspon 2-44, medijan 15 tjedana). U ovoj zadnjoj skupini, raspon i učestalost mjerljivih koncentracija 9-*cis*-retinoične kiseline u bolesnika s KS nakon primjene ovog lijeka bili su usporedivi s rasponom i učestalošću detekcije mjerljivih fizioloških koncentracija u plazmi 9-*cis*-retinoične kiseline u neliječenih osoba.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksikologija

U 28-dnevnom kožnom toksikološkom ispitivanju u štakora primijenjene su tri doze alitretinoina (0,01%, 0,05% ili 0,5%) u obliku gela za topikalnu primjenu. Opaženi učinci na mjestu primjene uključivali su eritem, epidermalno zadebljanje, ljuškanje i popuštanje rožnatog sloja. Kliničke procjene patologije otkrile su značajna povećanja apsolutnog broja polimorfonuklearnih leukocita, monocita, postotka monocita i smanjenja postotka limfocita u diferencijalnoj bijeloj krvnoj slici 29. dana u štakora liječenih alitretinoin 0,5% gelom. Kliničke procjene biokemije otkrile su značajna povećanja prosječnih vrijednosti biološki važnih BUN-a i alkalne fosfataze u ženki nakon 28 dana liječenja. Serumski LDL bio je povećan u skupinama mužjaka i ženki 29. dana. Nije bilo biološki važnih hematoloških razlika ili razlika u biokemijskim nalazima seruma nakon 14-dnevnog razdoblja. Opažena povećanja srednjih vrijednosti razlika u omjeru mase srca prema ukupnoj tjelesnoj masi bila su pripisana prvenstveno razlici u ukupnoj tjelesnoj masi. Nakon liječenja alitretinoin 0,5% gelom, prosječne koncentracije u plazmi ženki štakora općenito su bile ispod donje granice određivanja (5 nMol), a prosječne koncentracije u plazmi mužjaka štakora bile su oko 200 nMol. Za razliku od ovih nalaza u štakora, koncentracije 9-*cis*-retinoične kiseline u plazmi bolesnika s KS koji su primjenjivali Panretin gel nikada nisu prelazile vrijednost od 0,638 ng/ml (2,13 nMol). Ova razina je oko 1/100 prosječne koncentracije izmjerene u mužjaka štakora.

Genotoksičnost

Genotoksični potencijal alitretinoina bio je ispitivan pomoću Amesovog testa, *in vivo* mišjeg mikronukleusnog testa, testa kromosomske aberacije u ljudskim limfocitima i testa mutacije CHO stanica. Ovaj lijek nije bio genotoksičan.

Kancerogeneza, mutageneza, narušena plodnost

Nisu provedena ispitivanja kojima bi se odredila kancerogenost alitretinoina. Međutim, mutagenost je bila procijenjena i alitretinoin je pokazao negativne rezultate na Amesovom testu, *in vivo* mišjem mikronukleusnom testu, testu kromosomske aberacije u ljudskim limfocitima i testu mutacije CHO stanica.

Teratogenost

U ispitivanju niza oralnih doza u kunića, alitretinoin je izazvao velike malformacije pri dozi 35 puta većoj od topikalne doze u ljudi. Pri takvoj dozi u kunića postižu se više od 60 puta veće koncentracije u plazmi u odnosu na najveće postignute koncentracije u plazmi bolesnika s KS nakon topikalne primjene Panretin gela. Nisu bile opažene velike malformacije u kunića nakon primjene oralnih doza koje su bile 12 puta veće od topikalne doze u ljudi (što je rezultiralo koncentracijama u plazmi koje su bile 60 puta veće od najviše opažene koncentracije u plazmi bolesnika s Kaposijevim sarkomom nakon topikalne primjene gela). Međutim, opažena je povećana stopa fuzije sternebra.

Fototoksičnost

Fototoksični potencijal alitretinoina bio je procijenjen na temelju njegovih kemijskih svojstava i podataka iz baterije testova *in vitro*. Rezultati ukazuju na to da alitretinoin apsorbira svjetlost iz ultraljubičastog područja i podložan je fotodegradaciji do drugih izomera (pretežno all-*trans*-retinoične kiseline). Pokazano je da je fotoiritacijski potencijal, koji se osniva na vezanju alitretinoina za histidin i fotoprotein, slab. U staničnim *in vitro* testovima, alitretinoin je pokazao da ima slab fototoksični potencijal.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

etanol
makrogol 400
hidroksipropilceluloza
butilhidroksitoluen

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek ne smije se miješati s drugim lijekovima. Potrebno je izbjegavati primjenu drugih topikalnih pripravaka na liječene lezije KS. Panretin gel se ne smije primjenjivati istodobno s lijekovima koji sadrže DEET.

6.3 Rok valjanosti

Neotvoreno: 3 godine.

U primjeni: Tubu s preostalim sadržajem treba baciti 90 dana nakon prvog otvaranja.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Spremnik čuvati čvrsto zatvoren.

Nakon otvaranja tube za primjenu, zatvarač tube se mora vratiti na mjesto i čvrsto zatvoriti kako ne bi propuštao zrak. Otvorene tube Panretin gela ne smiju se čuvati na temperaturi iznad 25 °C i trebaju se zaštititi od izlaganja jakoj svjetlosti i toplini (npr. izravnoj sunčevoj svjetlosti).

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Panretin gel se isporučuje u aluminijskoj tubi za višekratnu primjenu od 60 g s epoksi premazom.

Jedna kutija sadrži jednu tubu gela.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Panretin gel sadrži alkohol; čuvati daleko od otvorenog plamena.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/00/149/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 11. listopada 2000.

Datum posljednje obnove odobrenja: 27. rujan 2010

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

Lijek koji više nije odobren

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ODOBRENJA**
- C. POSEBNE OBVEZE KOJE MORA ISPUNITI NOSITELJ ODOBRENJA**

A PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

Ili

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Njemačka

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B UVJETI ODOBRENJA

- **UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANA UZ OPSKRBU I UPORABU LIJEKA ZADANI NOSITELJU ODOBRENJA**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2)

- **UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANA UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

Nije primjenjivo.

- **DRUGI UVJETI**

Nije primjenjivo.

C POSEBNE OBVEZE KOJE MORA ISPUNITI NOSITELJ ODOBRENJA

Nije primjenjivo.

Lijek koji više nije odobren

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

Lijek koji više nije odobren

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

TEKST NA KUTIJI I TEKST NA NALJEPNICI TUBE

1. NAZIV LIJEKA

Panretin 0,1 % gel
alitretinoin

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

1 g gela sadrži 1 mg alitretinoina (0,1%).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži etanol, makrogol 400, hidroksipropilcelulozu, butilhidroksitoluen.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Gel, 60 g

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Za kožu.
Prije uporabe pročitati uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Ne smije se nanositi na oči i sluznice.
Sadrži alkohol, čuvati daleko od otvorenog plamena.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Spremnik čuvati čvrsto zatvoren.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U
PROMET**

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/00/149/001

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Panretin gel 0,1%

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

Lijek koji više nije odobren

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Panretin 0,1% gel alitretinoin

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Panretin i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Panretin
3. Kako primjenjivati Panretin
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Panretin
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Panretin i za što se koristi

Panretin pripada skupini lijekova koji su slični vitaminu A i zovu se retinoidi.

Panretin se primjenjuje u bolesnika s Kaposijevim sarkomom povezanim s AIDS-om i namijenjen je liječenju lezija Kaposijevog sarkoma:

- koje se nalaze samo na koži
- koje nisu odgovorile na liječenje HIV-a
- kod kojih koža ili lezija nisu oštećene
- kod kojih okolna koža nije otečena
- ako Vaš liječnik smatra da druga liječenja nisu za Vas primjerena.

Panretin ne liječi Kaposijev sarkom u unutrašnjosti tijela.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Panretin

Nemojte primjenjivati Panretin:

- ako ste alergični na alitretinoin ili slične lijekove koji sadrže retinoide
- ako ste alergični na neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako ste trudni
- ako planirate trudnoću
- ako dojite
- na lezije Kaposijevog sarkoma koje su u blizini drugih kožnih promjena

Budite posebno oprezni s Panretinom

- Panretin nije odobren za primjenu u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.
- Nemojte nanositi gel na osjetljive dijelove tijela ili u njihovoj blizini, kao što su oči, nosnice, usta, usne, rodnica, vrh penisa, rektum ili anus.
- Nemojte nanositi gel na zdravu kožu oko lezije Kaposijevog sarkoma. Panretin može prouzročiti neželjenu nadraženost ili crvenilo zdrave kože.

- Nemojte primjenjivati sredstva za odbijanje insekata koja sadrže DEET (*N,N*-dietil-*m*-toluamid) ili druga sredstva koja sadrže DEET kad primjenjujete Panretin.
- Izbjegavajte dugotrajno izlaganje liječenog područja kože sunčevom svjetlu ili drugom ultraljubičastom (UV) svjetlu (npr. u solariju).
- Između dvije primjene Panretina mogu se stavljati mineralna ulja kako bi se spriječila pretjerana suhoća ili svrbež. Međutim, mineralno ulje ne smije se nanijeti najmanje dva sata prije ili poslije primjene Panretina.
- Žene reproduktivne dobi (koje mogu začeti) moraju koristiti učinkovitu metodu kontrole začeca za vrijeme liječenja Panretinom i mjesec dana nakon završetka liječenja.

Drugi lijekovi i Panretin

Izbjegavajte primjenu drugih pripravaka na lezije Kaposijevog sarkoma koje liječite, kao što su sredstva za odbijanje insekata koja se nanose na kožu.

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzimali bilo koje druge lijekove, uključujući i one koje ste nabavili bez recepta.

Panretin s hranom i pićem

Preporučuje se da ne unosite više vitamina A hranom nego što je predložio Vaš liječnik.

Trudnoća

NEMOJTE primjenjivati Panretin ako ste trudni ili planirate trudnoću. Liječnik Vam može dati više informacija.

Dojenje

Nemojte dojiti Vaše dijete za vrijeme primjenjivanja Panretina. Pazite da dijete ne dođe u kontakt s područjima kože na koja ste nedavno nanijeli Panretin.

Upravljanje vozilima i strojevima

Panretin najvjerojatnije neće utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima.

3. Kako primjenjivati Panretin

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Kada prvi put otvarate tubu, poslužite se ušiljenim dijelom zatvarača kako biste probušili metalni sigurnosni pečat.

Kako nanositi Panretin: Samo za kožnu primjenu (na kožu)

Za početak, primjenjujte Panretin dva puta na dan, jedanput ujutro i jedanput navečer. Nakon toga će Vaš liječnik odlučiti koliko često trebate nanositi gel, ovisno o odgovoru Kaposijevog sarkoma i mogućim nuspojavama.

Nanesite Panretin na lezije Kaposijevog sarkoma čistim prstom. Nanesite obilati sloj gela preko čitave površine svake lezije koju želite liječiti. Gel ne morate utrljavati u leziju. Morate izbjegavati nanošenje gela na zdravu kožu oko lezije. Pažljivo nanošenje gela samo na područje lezije Kaposijevog sarkoma pridonijet će smanjenju moguće nadraženosti i crvenila koji mogu nastati. Kod ispravne primjene ostati će nešto vidljivog gela na površini lezije nakon što završite s nanošenjem.

- Odmah nakon primjene obrišite prst(e) kojim(a) ste nanosili gel i svu zdravu kožu s kojom je gel došao u kontakt maramicom koju ćete onda baciti. Operite ruke sapunom i vodom i obrišite zdravu kožu koja je bila u dodiru s gelom.

- Ostavite gel tri do pet minuta da se osuši prije nego što pokrijete liječeno područje laganom odjećom. Nemojte pokrivati liječeno područje zavojima ili drugom tkaninom.
- Kod tuširanja i kupanja preporučuje se koristiti blagi sapun.
- Ako mislite da je učinak Panretina prejak ili preslab, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Izbjegavajte tuširanje, kupanje i plivanje najmanje tri sata nakon svake primjene gela.
- Nemojte grebati liječena područja.
- Panretin sadrži alkohol. Čuvajte ga daleko od otvorenog plamena.

Liječnik će Vam reći koliko dugo će liječenje trajati.

- Nemojte se obeshrabriti ako se odmah ne primijeti poboljšanje.
- Može biti potrebno do 12 tjedana da bi se primijetilo ikakvo poboljšanje.
- Nemojte prestati s liječenjem nakon prvog znaka poboljšanja.
- Ako razvijete neželjene učinke na koži, možda ćete trebati smanjiti broj primjena u danu ili neko vrijeme prestati primjenjivati Panretin. Važno je da se obratite liječniku, koji će Vam reći što učiniti.

Ako primijenite više Panretina nego što ste trebali

Nema iskustava s predoziranjem Panretinom.

Ako ste zaboravili primijeniti Panretin

Nemojte primijeniti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Nanesite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, Panretin može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Nuspojave će se najvjerojatnije pojaviti na mjestu nanošenja Panretina i obično počinju kao crvenilo. S nastavkom primjene Panretina crvenilo i nadraženost mogu se pojačati i može nastati oticanje na mjestu primjene. Ako učinci postanu previše neugodni, uz jako crvenilo i nadraženost, osip, oticanje ili bol, morate potražiti savjet liječnika kako da prilagodite dozu liječenja. Većina bolesnika može nastaviti s primjenom Panretina tako što će se promijeniti broj primjena Panretina u danu. Ponekad je potrebno i prekinuti liječenje, o čemu će Vas obavijestiti liječnik.

Sljedeće nuspojave opažene su na koži na koju se nanosi Panretin:

Vrlo česte (mogu nastati u više od 1 na 10 liječenih bolesnika):

osip, ljuškice, nadraženost, crvenilo
ispucalost, ogrebotine, krastice, vlaženje, gnojni iscjedak
bol, žarenje, osjetljivost
svrbež

Česte (mogu nastati u manje od 1 na 10 ali u više od 1 na 100 liječenih bolesnika):

perutanje, ljuštenje, suha koža
oticanje, upala
bockanje, trnci
krvarenje
promjena boje kože
rana na koži

Manje česte (mogu nastati u manje od 1 na 100 ali u više od 1 na 1000 liječenih bolesnika):
infekcija
alergijska reakcija
otečene limfne žlijezde
blijeda koža

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Panretin

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na donjem dijelu tube. Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Spremnik čuvati čvrsto zatvoren. Nakon svake uporabe, tubu uvijek čvrsto zatvorite zatvaračem.

Nakon otvaranja, primijeniti u roku od 90 dana.

Otvor tube Panretina prekriven je metalnim sigurnosnim pečatom. Ako je taj pečat probušen ili nije vidljiv kad prvi put otvorite pakiranje, NEMOJTE KORISTITI lijek i vratite ga u ljekarnu.

Lijekovi se ne smiju uklanjati putem otpadnih voda ili kućnog otpada. Pitajte svog ljekarnika kako ukloniti lijekove koje više ne trebate. Ove mjere pomoći će u zaštiti okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Panretin sadrži

- Djelatna tvar je alitretinoin. 1 g gela sadrži 1 mg alitretinoina
- Pomoćne tvari su etanol, makrogol 400, hidroksipropilceluloza i butilhidroksitoluen.

Kako Panretin izgleda i sadržaj pakiranja

Panretin je bistri žuti gel. Isporučuje se u aluminijskoj tubi za višekratnu primjenu od 60 g s epoksi premazom.

Jedna kutija sadrži jednu tubu gela.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

Eisai Manufacturing Limited
Mosquito Way
Hatfield

Hertfordshire
AL10 9SN
Ujedinjeno Kraljevstvo

Ili

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

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

Attriani Pharmaceuticals S.A.
Τηλ: +30 210 668 3000

España

Eisai Farmacéutica, S.A.
Tel: + (34) 91 455 94 55

France

Eisai SAS
Tél: + (33) 1 47 67 00 05

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)

Portugal

Eisai Farmacêutica, Unipessoal Lda
Tel: + 351 214 875 540

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)

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

Ova uputa je zadnji puta odobrena u

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.