

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Panretin 0,1 % gel

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 g di gel contiene 1 mg di alitretinoina (0,1%).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Gel.

Gel trasparente di colore giallo.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Panretin gel è indicato per il trattamento locale delle lesioni cutanee in pazienti affetti da Sarcoma di Kaposi (SK) associato ad AIDS nei casi in cui:

- le lesioni non siano ulcerate o presentino edema
- non sia necessario il trattamento del SK viscerale
- le lesioni non rispondano a terapia antiretrovirale sistemica
- la radioterapia o la chemioterapia non siano indicate

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La terapia con Panretin deve essere stabilita e seguita soltanto da medici specialisti esperti nel trattamento di pazienti affetti da SK.

Soggetti maschi

I pazienti devono applicare Panretin alle lesioni cutanee da SK usando una quantità di gel sufficiente a ricoprire ciascuna lesione con uno strato abbondante di prodotto.

Frequenza delle applicazioni

Inizialmente i pazienti devono applicare Panretin due volte al giorno sulle lesioni cutanee da SK. La frequenza delle applicazioni può essere aumentata gradualmente fino a tre-quattro volte al giorno a seconda della tolleranza delle singole lesioni, lasciando trascorrere almeno due settimane fra un aumento del dosaggio e quello successivo. La frequenza delle applicazioni deve essere adattata a ciascuna singola lesione. Se si osservano segni di tossicità nell'area trattata, la frequenza delle applicazioni deve essere diminuita come indicato di seguito.

Non esistono al momento dati sull'efficacia di Panretin applicato meno di due volte al giorno.

L'irritazione cutanea locale può essere classificata sulla base della scala a cinque punti illustrata nella Tabella 1. Le istruzioni per l'aggiustamento del trattamento reso necessario dai segni di tossicità cutanea acuta legata al trattamento sono indicate nella Tabella 2.

Tabella 1 Classificazione dell'irritazione cutanea locale

GRADO	SEGNI CLINICI CARATTERIZZANTI
0 = Nessuna reazione	Nessuno
1 = Lieve	Marcata colorazione da rosa a rossa
2 = Moderato	Arrossamento aumentato, possibile edema
3 = Severo	Forte arrossamento, con edema, con o senza formazione di vescicole
4 = Molto severo	Arrossamento intenso, tumefazione e edema con o senza segni di formazione di bolle e necrosi

Tabella 2 Istruzioni per l'aggiustamento del dosaggio per limitare la tossicità legata al trattamento

IRRITAZIONE CUTANEA LOCALE (Secondo la classificazione della Tabella 1)	AGGIUSTAMENTI DEL TRATTAMENTO
Grado 0, 1 o 2	Nessuna azione necessaria eccetto un'osservazione continua.
Grado 3	La frequenza del trattamento per quella singola lesione deve essere ridotta o sospesa. Quando l'irritazione cutanea migliora fino al grado 0 o 1, il trattamento può essere ripristinato con frequenza di due volte al giorno, aumentando il dosaggio ogni due settimane, secondo la tollerabilità.
Grado 4	Come per l'irritazione di Grado 3. Tuttavia, il trattamento non deve essere ripristinato se la tossicità di Grado 4 si è verificata con una frequenza di applicazioni minore di due volte al giorno.

Durata dell'applicazione

Si raccomanda di applicare Panretin sulle lesioni inizialmente per un periodo fino a 12 settimane. Il trattamento delle lesioni che non hanno manifestato una diminuzione dell'area e/o dello spessore entro la dodicesima settimana deve essere sospeso.

Per quelle lesioni che hanno manifestato una diminuzione dello spessore e/o dell'area entro la dodicesima settimana di trattamento, le applicazioni possono essere continuate purché si osservi un miglioramento continuo o almeno il mantenimento della risposta e purché il prodotto continui ad essere tollerato bene.

Il trattamento delle lesioni che in una valutazione clinica risultino risolte completamente deve essere interrotto.

Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale

I pazienti devono lavarsi le mani prima e dopo ciascuna applicazione; non è necessario indossare guanti.

Il gel deve essere lasciato asciugare per tre-cinque minuti, prima di coprire la parte con un indumento ampio. È bene evitare l'uso di bendaggi occlusivi.

È necessario fare attenzione a evitare di applicare il gel sulla cute sana intorno alle lesioni.

Il gel non deve essere applicato sopra, o vicino agli occhi oppure sulle mucose. Si deve evitare di fare la doccia, il bagno o di nuotare per almeno tre ore dopo l'applicazione del medicinale.

Donne

La sicurezza e l'efficacia non sono state stabilite nelle donne a causa della scarsità di dati clinici. Il sarcoma di Kaposi associato ad AIDS è raro nelle donne.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Panretin gel nei bambini al di sotto di 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

L'uso di Panretin non è approvato nei bambini e negli adolescenti al di sotto di 18 anni.

Uomini anziani

Non esistono raccomandazioni specifiche per l'uso in uomini anziani (di età superiore a 65 anni). Il sarcoma di Kaposi associato ad AIDS è raro in tale popolazione di soggetti.

Pazienti con insufficienza renale o epatica

Non esistono dati sull'uso di Panretin gel in pazienti con insufficienza renale o epatica. Gli studi di farmacocinetica indicano che il range e la frequenza del rilevamento di concentrazioni plasmatiche misurabili dell'acido 9-*cis*-retinoico in pazienti con SK dopo l'applicazione del medicinale erano paragonabili al range e alla frequenza delle concentrazioni plasmatiche misurabili dell'acido 9-*cis*-retinoico normalmente presente in circolo in individui non trattati (vedere il paragrafo 5.2). Su una base teorica, non risulta necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti con insufficienza renale o epatica, tuttavia tali pazienti devono essere attentamente controllati e la frequenza del trattamento deve essere diminuita o interrotta se essi manifestano effetti avversi.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai retinoidi in genere, al principio attivo alitretinoina o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6).
- Donne che pianificano una gravidanza.
- Trattamento di lesioni da SK in prossimità di altre lesioni cutanee.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

La classe dei retinoidi viene associata a fotosensibilità. Non sono stati riportati casi di fotosensibilità associati all'uso di Panretin gel nel corso degli studi clinici. Tuttavia, i pazienti devono essere avvertiti di ridurre al minimo l'esposizione delle aree trattate alla luce del sole o ad altre fonti di luce ultraviolette (UV) (vedere paragrafo 5.3).

Si raccomanda che l'assunzione giornaliera di vitamina A non superi il valore di assunzione raccomandato per la dieta normale.

L'alitretinoina può essere nociva per il feto. Le donne in età fertile devono usare un metodo contraccettivo sicuro durante l'uso di Panretin gel (vedere il paragrafo 4.6) e per un mese dopo la fine del trattamento.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

L'uso di altri prodotti locali sulle lesioni da SK trattate con Panretin deve essere evitato. Nell'intervallo fra applicazioni successive si può usare un olio minerale quale coadiuvante per prevenire un'eccessiva secchezza della cute o prurito. Tuttavia, l'olio minerale non deve essere applicato per almeno due ore prima o dopo l'applicazione di Panretin.

Non è consigliabile applicare Panretin gel contemporaneamente ad altri prodotti contenenti *N,N*-diethyl-*m*-toluamide (DEET), una componente comune dei prodotti repellenti per insetti. Studi di tossicità condotti su animali hanno evidenziato un aumento della tossicità del DEET quando questo veniva introdotto nella formulazione del prodotto.

Il range e la frequenza del rilevamento di concentrazioni plasmatiche misurabili di acido 9-*cis*-retinoico in pazienti con SK che applicavano il medicinale su un numero fino a 64 lesioni sono risultati paragonabili ai rispettivi valori osservati in pazienti non trattati. Quindi il potenziale di interazioni del medicinale con agenti sistemici è basso.

Non è risultata alcuna evidenza clinica negli studi condotti contro-veicolo di interazioni del medicinale con agenti antiretrovirali per uso sistemico, compresi gli inibitori delle proteasi, gli antibiotici macrolidici e gli agenti antifungini azolici. Anche se non sono disponibili dati in tal senso, è possibile che la contemporanea somministrazione di farmaci che inducono gli isoenzimi CYP possa fare

diminuire i livelli di alitretinoina circolante, con un possibile effetto negativo sull'efficacia di Panretin gel.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante e fino a un mese dopo la fine del trattamento.

Gli uomini che utilizzano Panretin devono adottare precauzioni per evitare la gravidanza della loro partner.

Gravidanza

Ai retinoidi somministrati per via orale sono state associate anomalie congenite. Si presume che, se utilizzati conformemente alle informazioni prescrittive, i retinoidi somministrati a livello topico determinino una bassa esposizione sistemica, essendo minimo l'assorbimento dermico. Tuttavia, fattori individuali quali un danno alla barriera cutanea o un uso eccessivo, potrebbero contribuire all'incremento dell'esposizione sistemica.

Nei conigli, l'alitretinoina si è dimostrata teratogena in un dosaggio che risultava in concentrazioni plasmatiche di circa 60 volte superiore alla massima concentrazione plasmatica osservata in soggetti umani maschi affetti da SK dopo l'applicazione locale del gel. Tuttavia, non è attualmente certo in quale misura il trattamento locale con Panretin gel faccia aumentare le concentrazioni plasmatiche dell'acido 9-*cis*-retinoico rispetto ai valori presenti normalmente in donne con SK; quindi Panretin è controindicato durante la gravidanza (vedere il paragrafo 4.3) o nelle donne che pianificano una gravidanza. Se il prodotto viene utilizzato durante la gravidanza, o se la paziente inizia una gravidanza mentre assume il farmaco, si deve interrompere il trattamento.

Allattamento

Non è noto se questo medicinale venga eliminato con il latte materno. Sulla base delle concentrazioni plasmatiche osservate nelle pazienti, le concentrazioni nel latte dell'acido 9-*cis*-retinoico probabilmente rappresentano un rischio basso per il neonato. Tuttavia, a causa della possibilità di effetti indesiderati legati all'uso di Panretin gel in neonati allattati al seno, le madri devono interrompere l'allattamento prima di usare il medicinale e non devono iniziare ad allattare al seno durante l'uso del medicinale.

È necessario evitare di portare il neonato in contatto con aree di cute trattate recentemente con Panretin. Si raccomanda che le madri infettate con HIV non allattino i propri figli al seno onde evitare la trasmissione del virus.

Fertilità

Non sono stati effettuati studi specifici sulla fertilità negli uomini o nelle donne. Tuttavia, l'alitretinoina è teratogena, pertanto gli uomini e le donne devono usare adeguate precauzioni per evitare una gravidanza.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Panretin gel è per uso cutaneo ed è improbabile che esso possa avere qualche effetto sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti avversi associati all'uso di Panretin gel nel SK associato ad AIDS si sono verificati quasi esclusivamente nella sede di applicazione del prodotto. La tossicità a carico della cute esordisce tipicamente come un eritema; continuando l'applicazione di Panretin gel, l'eritema può aumentare e si può sviluppare edema. La tossicità cutanea può arrivare a limitare il trattamento stesso, provocando eritema intenso, edema, e formazione di vescicole. Con l'applicazione di Panretin gel, il 69,1% dei pazienti ha presentato reazioni avverse legate al medicinale nell'area di applicazione del prodotto.

La Tabella 3 mostra che durante gli studi clinici condotti in pazienti con SK sono state riportate le seguenti reazioni avverse associabili al medicinale a carico dell'area trattata. La frequenza degli effetti avversi viene classificata come molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$) e non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$). Gli effetti avversi comprendono precisamente le forme indicate in parentesi.

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 3 Reazioni avverse riportate dai pazienti nelle sperimentazioni cliniche

Classificazione per sistemi e organi (terminologia MedDRA)	Molto comune	Comune	Non comune
Patologie del sistema emolinfopoietico			Linfadenopatia
Patologie del sistema nervoso		Parestesia (dolore punture, vellichio)	
Patologie vascolari		Emorragia (sanguinamento della lesione o nell'area circostante), edema (edema, tumefazione, infiammazione), edema periferico	Flebite, disturbo vascolare
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Patologia della cute (scropolatura, crosta ematica, squame, escoriazione, secrezione, trasudazione), eruzione cutanea (eritema, arrossamento, concrezioni crostose, irritazione, dermatite), prurito (pizzicore, prurito)	Ulcera della cute, gemizio sieroso, dermatite esfoliativa (esfoliazione, delaminazione, desquamazione, esfoliazione), alterazione del colore della cute (macchie brune, iperpigmentazione dell'area circostante, ipopigmentazione), cute secca	Cellulite, eruzione vescico-bollosa, eritema eruzione maculo-papulosa, reazione allergica
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Dolore (bruciore, dolore, irritazione)		Infezione, compresa infezione batterica

La sicurezza di Panretin gel è stata studiata in studi clinici su oltre 469 pazienti con SK associato ad AIDS, 439 dei quali sono stati trattati con una concentrazione di alitretinoina dello 0,1%.

L'incidenza di disturbi cutanei, ulcerazioni cutanee, dolore e eritema associabili al medicinale è risultata maggiore nei pazienti che applicavano Panretin gel quattro volte al giorno rispetto a quelli che applicavano il medicinale con frequenza minore. Tuttavia, l'incidenza di altri effetti avversi associabili

al medicinale e altrettanto comuni quale prurito, edema, dermatite esfoliativa e secchezza cutanea, non è risultata aumentare in funzione della frequenza dell'applicazione.

L'incidenza di eritema da lieve a moderato (tutti gli effetti indipendentemente dalla causa) è risultata minore nei pazienti trattati per un tempo inferiore a 16 settimane che in quelli trattati per 16 settimane o più a lungo (lieve, 33% vs 63%; moderata, 29% vs 43%). L'incidenza di eritema cutaneo di intensità severa era indipendente dalla durata del trattamento (10% in entrambi i casi).

La tossicità cutanea locale associata alla terapia con Panretin gel generalmente si è risolta con l'aggiustamento della terapia o con la sua sospensione (vedere paragrafo 4.2).

Sono stati riportati solamente due episodi di effetti avversi seri (sepsi e cellulite nel medesimo paziente).

Gli effetti avversi osservati con Panretin gel sono simili a quelli osservati con altri retinoidi per uso topico. È improbabile che gli effetti avversi sistemici osservati con i retinoidi assunti per via orale vengano osservati con Panretin gel perché il range e la frequenza delle concentrazioni plasmatiche misurabili di acido 9-*cis*-retinoico dopo l'applicazione del prodotto medicinale sono risultati paragonabili al range e la frequenza delle concentrazioni plasmatiche di acido 9-*cis*-retinoico naturalmente presente in soggetti non trattati.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non è stato riportato alcun caso di sovradosaggio.

È improbabile che si verifichi una tossicità generale dopo un sovradosaggio di applicazione locale di Panretin gel.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri agenti antineoplastici, codice ATC: LO1XX22

Sebbene si pensi che l'azione a livello molecolare dell'alitretinoina sia mediata da un'interazione con i recettori dei retinoidi, l'esatto meccanismo di azione di questo medicinale nel trattamento topico delle lesioni cutanee da SK associato ad AIDS non è noto. L'alitretinoina (acido-9-*cis*-retinoico), un ormone endogeno presente per natura associato alla vitamina A, si lega a, e attiva tutti i sottotipi dei recettori intracellulari dei retinoidi (RAR α , RAR β , RAR γ , RXR α , RXR β , RXR γ). Una volta attivati, tali recettori agiscono da fattori di trascrizione dipendenti dal ligando che regolano l'espressione di geni specifici. La regolazione dell'espressione dei geni da parte dell'alitretinoina controlla il processo di differenziazione e la proliferazione delle cellule sia nelle cellule normali, che in quelle neoplastiche. L'efficacia di Panretin gel per il trattamento delle lesioni da SK può essere collegata alla facoltà dimostrata dell'alitretinoina di inibire la crescita *in vitro* delle cellule del SK.

Si possono attendere solamente effetti terapeutici a livello locale da parte di Panretin gel ed esso non possiede alcun ruolo per la prevenzione o il trattamento del SK interno.

Due studi controllati, multicentrici, a struttura randomizzata, in doppio cieco e a gruppi paralleli, di Fase III hanno fornito i dati relativi a Panretin gel per il trattamento di lesioni cutanee indice del SK (Tabella 4). I valori relativi alla velocità di risposta dei pazienti sono stati valutati usando i criteri dell' AIDS Clinical Trials Group (ACTG) per le risposte delle lesioni nel SK. Lo studio 1 consisteva in una fase aperta, nella quale erano i pazienti stessi che sceglievano di partecipare. Lo studio 2 è stato seguito da uno studio a struttura aperta (Studio 2a), che comprendeva solamente quei pazienti che sceglievano di proseguire dallo Studio 2.

Tabella 4 Migliore risposta secondo i criteri ACTG per la fase di controllo del veicolo

	Studio 1 (TID, QID) ¹		Studio 2 (BD) ²	
	Panretin N= 134	Veicolo N=134	Panretin N=62	Veicolo N=72
Risposta Clinica Completa (RCC) %	0,7	0,0	1,6	0,0
Risposta Parziale (RP) %	34,3	17,9	35,5	6,9
Malattia Stabile %	50,0	59,0	43,5	58,3
Malattia Progressiva %	14,9	23,1	19,4	34,7
Risposta Complessiva %	35,1	17,9 p=0,002	37,1	6,9 p= 0,00003

1. Il regime di dosaggio secondo protocollo era un'applicazione tre volte al giorno (TID) con aumento fino a quattro volte al giorno (QID) dopo due settimane, con aggiustamento del dosaggio verso il basso per la tossicità.
2. Il regime di dosaggio secondo protocollo era un'applicazione due volte al giorno (BD) soltanto, con aggiustamento del dosaggio verso il basso per la tossicità.

Nella fase aperta dello Studio 1 (N = 184), l'incidenza complessiva di risposte è aumentata fino al 66,7%. Nello Studio 2a (N = 99) l'incidenza complessiva di risposte è aumentata fino al 56,1%.

Nello Studio 1, dei 110 pazienti che hanno risposto, 36 (33%) hanno avuto una ricaduta nel proseguire il trattamento con il farmaco attivo, eccetto quattro.

L'incidenza di risposte è stata analizzata per paziente come unità di analisi e per lesione. La Tabella 5 presenta i valori relativi alle risposte delle singole lesioni per i pazienti trattati con Panretin gel negli studi di Fase III.

Tabella 5 Risposte delle lesioni¹ per indice/indicatore in pazienti durante le prime 12 settimane di studio nella prima fase a struttura cieca.

Numero di lesioni che hanno risposto ^{2,3}	Pazienti con un dato numero di risposte delle lesioni per indice/indicatore (CCR or PR)			
	Studio 1		Studio 2	
	Panretin (N=134)	Veicolo(N=134)	Panretin (N=62)	Veicolo(N=72)
	N% ⁴	N% ⁴	N% ⁴	N% ⁴
Almeno una	73 (54,5%)	42 (31,3%)	33 (53,2%)	21 (29,2%)
Almeno quattro	27 (20,1%)	8 (6,0%)	8 (12,9%)	2 (2,8%)

1. Studio 1, 6 lesioni indice; Studio 2, fino a 8 lesioni indice.
2. Ciascuna lesione indice valutata singolarmente per la risposta.
3. Lesioni che hanno risposto durante le prime 12 settimane dello studio, fase iniziale a struttura cieca, confermate per almeno quattro settimane di studio (la conferma della risposta può essere avvenuta dopo 12 settimane per alcune lesioni nello Studio 1).

4. Percentuali calcolate come numero di pazienti con lesioni che hanno risposto diviso per il numero complessivo di pazienti nella fase iniziale a struttura cieca dello studio.

In uno studio, il 29% delle lesioni che avevano presentato una risposta parziale (RP) ma non avevano raggiunto una risposta clinica completa (RCC) entro le prime 12 settimane di trattamento, hanno ottenuto una RCC proseguendo il trattamento oltre le 12 settimane. Il tempo previsto per le lesioni in risposta parziale (RP) per raggiungere in seguito la risposta clinica completa (RCC) era di 168 giorni. Si raccomanda di applicare Panretin gel per un periodo iniziale di trattamento di 12 settimane. In lesioni che hanno risposto al trattamento durante tale periodo, l'applicazione può essere continuata se la risposta migliora o viene mantenuta e se il prodotto continua a essere tollerato bene. Se si verifica una risposta completa di una lesione, non si deve proseguire a applicare Panretin gel sulla lesione che ha risposto.

Non esistono dati sull'efficacia di Panretin gel applicato su lesioni complicate (ad esempio in presenza di linfedema).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le concentrazioni plasmatiche di acido 9-*cis*-retinoico sono state valutate durante gli studi clinici in pazienti con lesioni cutanee da SK associato ad AIDS dopo applicazioni multiple di dosi quotidiane di Panretin gel per un periodo fino a 60 settimane. Un sottogruppo di tali pazienti è stato seguito durante il trattamento di un numero fino a 64 lesioni (range 4-64, in media 11,5 lesioni) per un tempo fino a 44 settimane (range 2-44, in media 15 settimane). In quest'ultimo gruppo, il range e la frequenza del rilevamento di concentrazioni plasmatiche misurabili di acido 9-*cis*-retinoico in pazienti con SK dopo l'applicazione del medicinale erano paragonabili al range e alla frequenza del rilevamento di concentrazioni plasmatiche misurabili di acido 9-*cis*-retinoico naturalmente presente in circolo in soggetti non trattati.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicologia

Tre dosi di alitretinoina (0,01%, 0,05%, oppure 0,5%) in una formulazione di gel per uso topico sono state somministrate a ratti in uno studio di tossicologia cutanea della durata di 28 giorni. Gli effetti osservati nel sito di applicazione consistevano in eritema, ispessimento della cute, concrezioni crostose e disintegrazione dello strato corneo. Le valutazioni di patologia clinica hanno evidenziato significativi aumenti nella conta assoluta dei leucociti polimorfonucleati, della conta dei monociti, della percentuale dei monociti e diminuzioni della percentuale delle conte differenziali dei globuli bianchi il 29° giorno in ratti trattati con alitretinoina 0,5% gel. Le valutazioni chimico-cliniche hanno evidenziato aumenti biologicamente rilevanti nei valori medi BUN e della fosfatasi alcalina nelle femmine dopo i 28 giorni di trattamento. Dopo 29 giorni, l'LDL nel siero è risultato aumentato sia nei maschi che nelle femmine. Non sono risultate differenze biologicamente importanti nei valori degli esami chimici del sangue e del siero dopo il periodo di 14 giorni. Gli aumenti osservati nei valori medi dei rapporti dei pesi del cuore sul peso corporeo finale sono stati attribuiti principalmente alle differenze dei pesi corporei finali. Dopo il trattamento con alitretinoina 0,5% gel, i valori medi delle concentrazioni plasmatiche nei ratti femmina risultavano generalmente inferiori al limite inferiore di quantizzazione (5 nMol) e le concentrazioni plasmatiche medie nei ratti maschi sono risultate di circa 200 nMol. In contrasto con tali osservazioni nel ratto, le concentrazioni plasmatiche di acido 9-*cis*-retinoico in pazienti con SK che applicavano Panretin gel non hanno mai superato gli 0,638 ng/ml (2,13 nMol). Tale livello è di circa 1/100 della concentrazione media misurata in ratti maschi.

Genotossicità

L'alitretinoina è stata studiata per il suo potenziale genotossico usando il test di Ames, il saggio *in vivo* del micronucleo nel topo, il test di aberrazione cromosomica in linfociti umani e il test di mutazione delle cellule CHO. Il medicinale non è risultato genotossico.

Carcinogenesi, mutagenesi, azione dannosa sulla fertilità

Non sono stati condotti studi per determinare il potenziale carcinogenico dell'alitretinoina. Tuttavia è stato valutato il potenziale mutagenico, e l'alitretinoina è risultata negativa nel test di Ames, nel saggio *in vivo* del micronucleo nel topo, nel test di aberrazione cromosomica in linfociti umani e nel test di mutazione delle cellule CHO.

Teratogenicità

In uno studio con vari dosaggi orali condotto in conigli, l'alitretinoina ha indotto grosse malformazioni ad un dosaggio superiore di 35 volte la dose umana per uso topico. Tale dose risultava nei conigli in concentrazioni plasmatiche superiori di 60 volte la massima concentrazione plasmatica osservata in pazienti con SK dopo l'applicazione locale di Panretin gel. Non sono state osservate malformazioni dopo la somministrazione orale a conigli di dosi 12 volte la dose per uso topico nell'uomo (che risultava in concentrazioni plasmatiche di 60 volte superiori alla massima concentrazione plasmatica osservata in pazienti con SK dopo l'applicazione locale di Panretin gel). Tuttavia è stato osservato un aumento della frequenza di fusione di segmenti scheletrici.

Fototossicità

Il potenziale fototossico dell'alitretinoina è stato valutato sulla base delle sue proprietà chimiche e dai dati ricavati da una batteria di test *in vitro*. I risultati suggeriscono che l'alitretinoina assorbe la luce nel range dell'UV ed è soggetta a fotodegradazione ad altri isomeri (soprattutto acido allo-*trans*-retinoico). L'alitretinoina ha dimostrato un debole potenziale di fotoirritazione dovuto al legame con istidina e fotoproteine. In saggi *in vitro* condotti sulle cellule, l'alitretinoina ha evidenziato un debole potenziale fototossico.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Etanolo
Macrogol 400
Idrossipropilcellulosa
Butilidrossitoluene

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di incompatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali. Evitare l'uso di altri prodotti per uso locale su lesioni da SK trattate con questo medicinale. Panretin gel non deve essere usato contemporaneamente con prodotti contenenti DEET.

6.3 Periodo di validità

Confezione integra: 3 anni.

Dopo la prima apertura, il tubetto eventualmente rimasto pieno deve essere utilizzato entro 90 giorni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25 °C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.
Tenere il contenitore ben chiuso.

Dopo l'apertura, chiudere il tubetto serrando bene il tappo, per impedire il contatto con l'aria. I tubetti aperti di Panretin gel devono essere conservati a temperature non superiori a 25 °C, e devono essere protetti dall'esposizione alla luce e temperatura intense (es. luce diretta del sole).

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Panretin gel si presenta in un tubo di alluminio multi-uso da 60 g con rivestimento epossidico. Ciascuna scatola contiene un tubo di gel.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Panretin gel contiene alcol. Tenere lontano dalla fiamma libera.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

EU/1/00/149/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 11 ottobre 2000
Data del rinnovo più recente: 27 settembre 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- C. OBBLIGHI SPECIFICI PER IL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Medicinale non più autorizzato

A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Eisai Manufacturing Limited
European Knowledge Centre
Mosquito Way
Hatfield
Hertfordshire
AL10 9SN
Regno Unito

O

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Germania

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO IMPOSTE AL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

- **CONDIZIONI O RESTRIZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

Non pertinente.

- **ALTRE CONDIZIONI**

Non pertinente.

C. OBBLIGHI SPECIFICI PER IL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Non pertinente.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

A. ETICHETTATURA

Medicinale non più autorizzato

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL
CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

CONFEZIONE ESTERNA ED ETICHETTA DEL TUBO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Panretin gel 0,1 %
alitretinoina

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

1 g di gel contiene 1 mg di alitretinoina (0,1%).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene etanolo, macrogol 400, idrossipropilcellulosa, butilidrossitoluene.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Gel, 60 g

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso cutaneo.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Il prodotto non deve essere applicato sugli occhi o sulle mucose.
Contiene alcool. Tenere lontano dalla fiamma libera

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 25 °C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.
Tenere il contenitore ben chiuso.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Germania

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/00/149/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Panretin gel 0,1%

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI RESI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Panretin 0,1% gel Alitretinoina

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe avere bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è Panretin e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Panretin
3. Come usare Panretin
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Panretin
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Panretin e a cosa serve

Panretin fa parte di una categoria di medicinali associati alla vitamina A e noti come retinoidi.

Panretin viene utilizzato in pazienti affetti da sarcoma di Kaposi (SK) associato ad AIDS ed è usato per il trattamento delle lesioni cutanee del SK:

- che sono presenti solamente sulla cute;
- che non hanno risposto positivamente al trattamento per l'HIV;
- laddove la cute o la lesione sia integra;
- laddove la cute circostante non presenti tumefazione;
- oppure se il suo medico ritiene che altre terapie non siano indicate nel suo caso.

Panretin non cura il Sarcoma di Kaposi all'interno dell'organismo.

2. Cosa deve sapere prima di usare Panretin

Non usi Panretin

- se è allergico all'alitretinoina o a medicinali simili contenenti retinoidi
- se è allergico ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6)
- se è in gravidanza
- se sta pianificando una gravidanza
- se sta allattando al seno
- su lesioni da SK in prossimità di altri disturbi a carico della cute

Faccia particolare attenzione con Panretin

- L'uso di Panretin non è approvato nei bambini e negli adolescenti al di sotto di 18 anni.
- Non si deve applicare il gel sopra o vicino a zone sensibili del corpo come gli occhi, le narici, la bocca, le labbra, la vagina, il glande, il retto o l'ano.
- Non si deve applicare il gel sulla cute sana intorno ad una lesione da SK. Panretin può provocare irritazione o arrossamento sulla cute sana.

- Non si devono utilizzare repellenti per insetti contenenti DEET (*N,N*-dietil-*m*-toluamide) o altri prodotti contenenti DEET durante l'uso di Panretin.
- È necessario evitare l'esposizione prolungata della zona trattata alla luce solare o ad altre fonti di luce ultravioletta (UV) (come le lampade abbronzanti).
- Nell'intervallo fra applicazioni successive di Panretin si può utilizzare un olio minerale quale coadiuvante per prevenire una eccessiva secchezza della cute o prurito. Tuttavia, l'olio minerale non deve essere applicato per almeno due ore prima e dopo l'applicazione di Panretin.
- Le donne in età fertile devono adottare un metodo contraccettivo sicuro durante l'uso di Panretin, e per un mese dopo la fine del trattamento.

Altri medicinali e Panretin

Evitare l'uso di altri prodotti, quali repellenti per insetti per uso cutaneo, sulle lesioni da SK trattate con Panretin.

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica.

Panretin con cibi e bevande

Si consiglia di non assumere una quantità di vitamina A nella dieta in misura superiore a quanto indicato dal medico.

Gravidanza

Non si deve usare Panretin in caso di gravidanza accertata o sospetta. Il medico potrà fornirle maggiori informazioni

Allattamento

Non si deve allattare al seno durante l'uso di Panretin. È necessario prestare la massima attenzione a non portare il bambino a contatto con zone di cute trattate recentemente con Panretin.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

È improbabile che Panretin influenzi le sue capacità di guidare veicoli o usare macchinari.

3. Come usare Panretin

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Per la prima apertura, utilizzare la parte a punta del tappino per perforare il sigillo metallico di sicurezza.

Come si applica Panretin: Soltanto per uso cutaneo (sulla pelle)

Applicare Panretin inizialmente due volte al giorno: una volta la mattina e una la sera.

Successivamente il suo medico deciderà con quale frequenza lei dovrà applicare il gel sulla base della risposta del suo SK e di eventuali effetti collaterali.

Applicare Panretin sulle lesioni da SK usando un dito pulito. Applicare un abbondante strato di gel sopra tutta la superficie di ciascuna lesione da trattare. Non è necessario massaggiare fino al completo assorbimento del gel nella lesione. Si deve evitare di applicare il gel sulla cute sana intorno alla lesione. L'applicazione del gel solamente sulla lesione da SK servirà per ridurre eventuali irritazioni o arrossamenti. Una applicazione corretta lascerà tracce visibili di gel sulla superficie della lesione al termine dell'operazione.

- Subito dopo l'applicazione pulire con una salvietta il dito (o le dita) usato(e) per applicare il gel, e la cute sana eventualmente venuta a contatto con il gel. Lavare le mani con acqua e sapone e pulire la cute sana venuta a contatto con il gel.

- Lasciare asciugare il gel per tre-cinque minuti prima di coprire con un vestiario largo. Non coprire le lesioni trattate con bendaggi o altro materiale.
- Si consiglia l'uso di un sapone delicato per il bagno o la doccia.
- Se lei ritiene che l'effetto di Panretin sia troppo forte o troppo leggero, si rivolga al medico o al farmacista.
- Evitare docce, bagni o il nuoto per almeno tre ore dopo ciascuna applicazione.
- Evitare di grattare le zone trattate.
- Panretin contiene alcol. Tenere lontano dalla fiamma libera.

Il suo medico le dirà quanto a lungo dovrà durare il suo trattamento.

- Non si scoraggi se non vede un miglioramento immediato.
- Possono essere necessarie fino a 12 settimane prima di potere osservare qualche miglioramento.
- Non interrompa il trattamento al primo segno di miglioramento.
- Può rendersi necessario ridurre il numero di applicazioni giornaliere, o interrompere l'uso di Panretin per un breve periodo nel caso che lei presenti effetti indesiderati a carico della cute. In tale caso è importante che lei si rivolga al medico, che le dirà cosa fare.

Se usa più Panretin di quanto deve

Non vi è esperienza di sovradosaggio di Panretin.

Se dimentica di prendere Panretin

Non applichi una dose doppia per compensare eventuali dimenticanze di singole dosi. Applichi la dose successiva al momento previsto.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di Panretin, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, Panretin può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Gli effetti indesiderati compaiono con più probabilità nella zona trattata con Panretin e iniziano tipicamente con un arrossamento cutaneo. Continuando l'applicazione di Panretin, l'arrossamento e l'irritazione possono aumentare e nella zona trattata si può presentare tumefazione. Se gli effetti indesiderati diventano troppo fastidiosi, con forte arrossamento e irritazione, rash, tumefazione o dolore, si rivolga al medico il quale provvederà a regolare il dosaggio del suo trattamento. La maggior parte dei pazienti può continuare a usare Panretin modificando il numero di applicazioni quotidiane. Talvolta è necessario sospendere il trattamento. Il suo medico le darà informazioni al riguardo.

Sono stati osservati i seguenti effetti indesiderati a carico della cute trattata con Panretin:

Molto comuni (che possono verificarsi in più di 1 su 10 pazienti trattati):

Rash, concrezioni crostose, irritazione, arrossamento
 Screpolatura della pelle, croste, squame, gemizio sieroso, trasudazione
 Dolore, bruciore, irritazione
 Prurito

Comuni (che possono verificarsi in meno di 1 su 10 ma in più di 1 su 100 pazienti trattati):

Esfoliazione, spellatura, secchezza della cute
 Tumefazione, infiammazione
 Punture, formicolio
 Sanguinamento
 Ipopigmentazione della pelle
 Ulcerazioni

Non comuni (che possono verificarsi in meno di 1 su 100 ma in più di 1 su 1.000 pazienti trattati):

Infezione

Reazione allergica

Tumefazione delle ghiandole linfatiche

Cute pallida

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Panretin

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'estremità del tubo.

Non conservare a temperatura superiore a 25 °C

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Tenere il contenitore ben chiuso. Dopo ogni uso, chiudere bene il tubo utilizzando sempre il tappo.

Utilizzare entro 90 giorni dall'apertura.

L'apertura del tubo di Panretin gel è protetta da un sigillo metallico di sicurezza. Se tale sigillo metallico risulta perforato oppure non è visibile al momento della prima apertura della confezione, NON UTILIZZARE e restituire il prodotto alla farmacia.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Panretin

- Il principio attivo è l'alitretinoina. 1 g di gel contiene 1 mg di alitretinoina.
- Gli altri componenti sono etanolo, macrogol 400, idrossipropilcellulosa e butilidrossitoluene.

Descrizione dell'aspetto di Panretin e contenuto della confezione

Panretin è un gel trasparente di colore giallo, che si presenta in un tubo di alluminio multi-uso da 60 g con rivestimento epossidico.

Ciascuna scatola contiene un tubo di gel.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Eisai GmbH

Lyoner Straße 36

60528 Frankfurt am Main

Germania

E-mail: medinfo_de@eisai.net

Produttore

Eisai Manufacturing Limited
Mosquito Way
Hatfield
Hertfordshire
AL10 9SN
Regno Unito

O

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

België/Belgique/Belgien

Eisai SA/NV
Tél/Tel: +32 (0)800 158 58

България

Eisai GmbH
Тел.: + 49 (0) 69 66 58 50
(Германия)

Česká republika

Eisai GesmbH organizační složka
Tel.: + 420 242 485 839

Danmark

Eisai AB
Tlf: + 46 (0) 8 501 01 600
(Sverige)

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

Eisai SA/NV
Tél/Tel: +32 (0)800 158 58
(Belgique/Belgien)

Magyarország

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

Malta

Eisai GmbH
Tel.: + 49 (0) 69 66 58 50
(Il-Ġermanja)

Nederland

Eisai B.V.
Tél/Tel: + 31 (0) 900 575 3340

Norge

Eisai AB
Tlf: +46 (0) 8 501 01 600
(Sverige)

Österreich

Eisai GesmbH
Tel: + 43 (0) 1 535 1980-0

Polska

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

France

Eisai SAS
Tél: + (33) 1 47 67 00 05

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Eisai AB
Sími: + 46 (0)8 501 01 600
(Svíþjóð)

Italia

Eisai S.r.l.
Tel: + 39 02 5181401

Κύπρος

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

Latvija

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

Eisai GesmbH organizační složka
Tel.: + 420 242 485 839
(Česká republika)

Suomi/Finland

Eisai AB
Puh/Tel: + 46 (0) 8 501 01 600
(Ruotsi)

Sverige

Eisai AB
Tel: + 46 (0) 8 501 01 600

United Kingdom

Eisai Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)208 600 1400

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.