

Utgått markedsføringstillatelse

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Panretin 0,1 % gel

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 g gel inneholder 1 mg alitretinoin (0,1 %).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Gel

Klar, gul gel.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Panretin gel er indisert for topisk behandling av kutane lesjoner hos pasienter med AIDS-relatert Kaposi sarkom (KS) dersom:

- lesjonene ikke er ulcerøse eller lymfødematøse
- behandling av visceral KS ikke er nødvendig
- lesjonene ikke reagerer på systemisk antiretroviral-behandling
- radioterapi eller kjemoterapi ikke er egnet

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Behandling med Panretin må kun innledes og oppfølges av spesialistlege med erfaring fra behandling av pasienter med KS.

Menn

Pasientene påfører Panretin på kutane KS-lesjoner ved bruk av tilstrekkelig gel til å dekke hver lesjon med et rikelig lag.

Påføringshyppighet

Pasientene bør først påføre Panretin på kutane KS-lesjoner to ganger om dagen. Påføringshyppigheten kan økes trinnvis til tre eller fire ganger om dagen i henhold til individuell lesjonstoleranse. Det må gå minst to uker mellom doseøkningene. Påføringshyppigheten bør justeres individuelt for hver lesjon. Hvis det oppstår toksisitet på påføringsstedet, kan påføringshyppigheten reduseres som forklart nedenfor. Det foreligger ikke data om effekten til Panretin ved påføring sjeldnere enn to ganger daglig.

Lokal dermal irritasjon kan vurderes i henhold til fempunkts-skalaen i tabell 1. Retningslinjer for behandlingsjusteringer på grunn av lokal dermal behandlingsrelatert toksisitet er spesifisert i tabell 2.

Tabell 1 Vurdering av lokal dermal irritasjon

GRAD	DEFINISJON PÅ KLINISKE TEGN
0 = Ingen reaksjon	Ingen
1 = Mild	Tydelig rosa til rød farge
2 = Moderat	Økt rødhet, mulig ødem
3 = Alvorlig	Svært rød, med ødem, med eller uten vesikulering
4 = Svært alvorlig	Dyp rød, hovenhet og ødem med eller uten tegn på dannelse av bullae og nekrose

Tabell 2 Retningslinjer for justering ved behandlingsbegrensende toksisitet

LOKAL DERMAL IRRITASJON (vurdert i henhold til tabell 1)	BEHANDLINGSJUSTERINGER
Grad 0, 1 eller 2	Ingen tiltak nødvendig, bortsett fra fortsatt overvåking
Grad 3	Behandlingshyppigheten for lesjonen bør reduseres, eller behandlingen stanses midlertidig. Når den dermale irritasjonen bedres til grad 0 eller 1, kan en igjen starte behandling to ganger daglig og øke annenhver uke etter toleranse.
Grad 4	Som for irritasjon av grad 3. Behandlingen bør ikke startes igjen hvis toksisitet av grad 4 oppsto ved lavere påføringshyppighet enn to ganger daglig.

Behandlingsvarighet

Det anbefales at Panretin først påføres lesjonene i en periode på opptil 12 uker.

Behandling av lesjoner som ikke har vist reduksjon i område og/eller høyde innen uke 12, bør opphøre.

For lesjoner som har vist reduksjon i høyde og/eller område innen uke 12 kan påføringene fortsettes såfremt det er fortsatte forbedringer, eller responsen i det minste opprettholdes, og at pasienten fortsatt tolererer produktet.

Behandling av lesjoner som har gått helt tilbake etter klinisk vurdering, bør opphøre.

Forholdsregler før håndtering eller administrering av legemidlet

Pasientene bør vaske hendene før og etter påføringen. Det er ikke nødvendig å bruke hansker.

Gelen må få tørke i tre til fem minutter før påføringsstedet dekkes med klær. Tette bandasjer må unngås.

En må være forsiktig så gelen ikke påføres den normale huden rundt lesjonene.

Gel må ikke påføres på eller i nærheten av øyne eller slimhinner. En må unngå å dusje, bade eller svømme i minst tre timer etter påføring av gel.

Kvinner

Sikkerhet og effekt ved bruk hos kvinner er ikke vist, på grunn av at det forligger få kliniske data.

AIDS-relatert Kaposi sarkom forekommer sjelden hos kvinner.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Panretin gel hos barn under 18 år er ikke kjent.

Det finnes ingen tilgjengelige data.

Panretin er ikke godkjent for bruk til barn og unge under 18 år.

Eldre menn

Det foreligger ingen spesifikke anbefalinger for bruk hos eldre menn (over 65 år gamle). AIDS-relatert Kaposi sarkom forekommer sjelden i denne populasjonen.

Pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon

Det foreligger ingen data angående bruk av Panretin gel hos pasienter med nyreinsuffisiens eller leversykdommer. Farmakokinetiske studier antyder at området og hyppigheten for påvisning av kvantifiserbare plasmakonsentrasjoner av 9-*cis*-retinoinsyre hos pasienter med KS etter påføring av legemiddelet kunne sammenlignes med området og hyppigheten for påvisning av kvantifiserbare

plasmakonsentrasjoner av sirkulerende, naturlig forekommende 9-*cis*-retinoinsyre hos ubehandlede personer (se punkt 5.2). Teoretisk sett er det ikke nødvendig med dosejusteringer hos pasienter med nyreinsuffisiens eller leversykdommer, men disse pasientene må overvåkes nøye, og behandlingshyppigheten må reduseres eller behandlingen seponeres hvis de opplever bivirkninger.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor retinoider generelt, overfor virkestoffet alitretinoin eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Graviditet og amming (se punkt 4.6).
- Kvinner som planlegger å bli gravide.
- Behandling av KS-lesjoner i nærheten av andre hudlidelser.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Retinoider som klasse har vært forbundet med fotosensibilitet. Det forelå ingen rapporter om fotosensibilitet forbundet med bruk av Panretin gel ved kliniske studier. Pasientene må imidlertid advares om å minimalisere eksponeringen av de behandlede områdene for sollys eller annet ultrafiolett (UV) lys. (Se punkt 5.3).

Det anbefales at daglig inntak av A-vitamin i dietten ikke overstiger verdien for anbefalt næringsinntak.

Alitretinoin kan forårsake fosterskade. Fertile kvinner må bruke en pålitelig form for prevensjon under behandling med Panretin gel (se punkt 4.6) og frem til en måned etter avsluttet behandling.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Bruk av andre topikale produkter på Panretin-behandlede KS-lesjoner skal unngås. Mineralolje kan brukes mellom påføringene av Panretin for å motvirke svært tørr hud eller kløe. Mineraloljen bør påføres minst to timer før eller minst to timer etter påføring av Panretin.

Det anbefales ikke at pasientene påfører Panretin gel samtidig med produkter som inneholder *N,N*-dietyl-*m*-toluamid (DEET), et vanlig innholdsstoff i insektmidler. Toksikologiske studier hos dyr viste økt DEET-toksisitet når DEET ble inkludert som en del av formuleringen.

Området og hyppigheten for påvisning av kvantifiserbare plasmakonsentrasjoner av 9-*cis*-retinoinsyre hos pasienter med KS som påførte legemiddelet på opptil 64 lesjoner, kunne sammenlignes med respektive verdier hos ubehandlede pasienter. Derfor foreligger det lavt potensiale for legemiddelinteraksjoner med systemiske stoffer.

Det forelå ingen kliniske bevis for legemiddelinteraksjoner i vehikkel-kontrollerte studier med systemiske antiretrovirale stoffer, inkludert proteasehemmere, makrolid-antibiotika og azole antifungale midler. Selv om det ikke foreligger data, er det mulig at samtidig administrasjon av legemidler som inducerer CYP-isozymer, kan redusere det sirkulerende nivået av alitretinoin, med en mulig redusert effekt av Panretin gel.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder

Kvinner i fertil alder må bruke adekvat prevensjon under og opptil en måned etter avsluttet behandling.

Menn som bruker Panretin skal ta forholdsregler for å sikre at deres kvinnelige partnere ikke blir gravide.

Graviditet

Oralt administrerte retinoider har vært forbundet med medfødte misdannelser. Hvis de brukes i samsvar med foreskrivningsinformasjonen, antas det at topikalt administrerte retinoider medfører lav systemisk eksponering på grunn av minimal hudabsorpsjon. Det kan imidlertid være individuelle faktorer som bidrar til økt systemisk eksponering.

Hos kaniner viste alitretinoin seg å være teratogent ved en dose som førte til plasmakonsentrasjoner som var omtrent 60 ganger større enn den høyeste observerte plasmakonsentrasjonen hos mannlige pasienter med KS etter topikal påføring av gelen. På det nåværende tidspunkt er det ikke påvist i hvilket omfang topikal behandling med Panretin gel vil øke plasmakonsentrasjonen av 9-*cis*-retinoinsyre hos kvinner med KS til over naturlig forekommende nivå. Derfor er Panretin kontraindisert (se punkt 4.3) ved graviditet og hos kvinner som planlegger å bli gravide. Dersom legemidlet brukes under graviditet, eller dersom pasienten blir gravid mens hun tar dette legemidlet, skal behandlingen avbrytes.

Amming

Det er ikke kjent om dette legemiddelet overføres til morsmelk. Basert på observerte plasmakonsentrasjoner hos pasientene utgjør konsentrasjonen av 9-*cis*-retinoinsyre i melken trolig en lav risiko for barnet. På grunn av potensialet for bivirkninger fra Panretin gel hos barn som ammes, må mødre imidlertid slutte å amme før de bruker legemiddelet og la være å amme under bruk av legemiddelet.

En bør utvise forsiktighet slik at ikke huden til spedbarnet kommer i kontakt med områder der Panretin nylig har vært påført. Det anbefales at HIV-infiserte mødre ikke ammer barna sine for å utelukke risikoen for overføring av viruset.

Fertilitet

Det finnes ingen spesifikke fertilitetsstudier som har blitt utført på menn eller kvinner. Imidlertid er alitretinoin teratogent slik at både menn og kvinner skal ta adekvate forhåndsregler for å forhindre graviditet hos kvinnelige partnere.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Panretin gel er til kutan bruk, og det er usannsynlig at den vil påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Bivirkningene forbundet med bruk av Panretin gel ved AIDS-relatert KS oppsto nesten utelukkende kun ved påføringsstedet. Den dermale toksisiteten begynner vanligvis som erytem. Ved fortsatt påføring av Panretin gel, kan erytemet øke, og det kan utvikle seg ødem. Dermal toksisitet kan bli behandlingsbegrensende med intenst erytem, ødem og vesikulering. Ved bruk av Panretin gel opplevde 69,1 % av pasientene bivirkninger på påføringsstedet.

Tabell 3 viser følgende legemiddelrelaterte bivirkninger på påføringsstedet under kliniske studier hos pasienter med KS. Hyppigheten av bivirkningene klassifiseres som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og mindre vanlige ($\geq 1/1,000$ til $< 1/100$). Bivirkningene har utfyllende beskrivelser i parentes.

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 3 Bivirkninger rapportert hos pasienter under kliniske studier

Organklassesytem (MedDRA-terminologi)	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			Lymfadenopati
Nevrologiske sykdommer		Parestesi (prikking, kribling)	
Karsykdommer		Blødninger (blødning ved eller rundt lesjoner), ødem (ødem, hovenhet, inflammasjon), perifert ødem	Flebitt, vaskulære lidelser
Hud- og underhudssykdommer	Hudlidelser (sprukket hud, sår dannelse, skorper, oppskraping, drenasje, væsking), utslett (erytem, rødhet, skaldannelse, irritasjon, dermatitt), pruritus (kløe, pruritus)	Hudsår, serøs drenasje, eksfolierende dermatitt (flassing, avskalling, deskvamasjon, eksfoliering), misfarget hud (brun misfarging, omkringliggende hyperpigmentering, blekhet), tørr hud	Cellulitt, vesikulobuløst utslett, makulopapulært utslett, overfølsomhetsreaksjon
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Smerte (svie, smerte, sårhet)		Infeksjon, inkludert bakterieinfeksjon

Sikkerheten til Panretin gel er vurdert ved kliniske studier med mer enn 469 pasienter med AIDS-relatert KS. 439 av disse ble behandlet med en alitretinoinkonsentrasjon på 0,1 %.

Forekomsten av legemiddelrelatert hudlidelser, hudsår, smerte og utslett så ut til å være større hos pasienter som påførte Panretin gel fire ganger daglig enn de som påførte den sjeldnere. Forekomsten av andre like vanlige legemiddelrelaterte bivirkninger, som pruritus, ødem, eksfolierende dermatitt og tørr hud, så ikke ut til å øke i takt med påføringshyppigheten.

Forekomsten av mildt/moderat utslett (alle tilfeller uansett årsakssammenheng) var mindre hos pasienter som ble behandlet i under 16 uker enn de som ble behandlet i 16 uker eller mer (mildt 33% kontra 63 %, moderat 29% kontra 43 %). Forekomsten av alvorlig hudutslett var uavhengig av behandlingsvarigheten (10 % i begge tilfeller).

Lokal dermal toksisitet forbundet med behandling med Panretin gel tilfrisknet vanligvis ved behandlingsjustering eller seponering (se punkt 4.2).

Det ble kun rapportert om to alvorlige bivirkninger (sepsis og cellulitt hos samme pasient).

Bivirkningene som ses ved bruk av Panretin gel ligner de som ses ved bruk av andre topiske retinoider. Det er usannsynlig at de systemiske bivirkningene forbundet med orale retinoider blir observert ved bruk av Panretin gel, fordi området og hyppigheten for kvantifiserbare plasmakonsentrasjoner av 9-*cis*-retinoinsyre etter påføring av legemiddelet var i likhet med området og hyppigheten til kvantifiserbare plasmakonsentrasjoner av sirkulerende, naturlig forekommende 9-*cis*-retinoinsyre hos ubehandlede personer.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det er ingen rapporterte tilfeller av overdosering.

Systemisk toksisitet etter akutte overdoser ved topisk påføring av Panretin gel er usannsynlig.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: andre antineoplastiske midler, ATC-kode: L01XX22

Selv om den molekylære virkningen til alitretinoin antas å oppstå ved interaksjon med retinoidreseptorene, er den nøyaktige virkningsmekanismen til dette legemiddelet ved topikal behandling av kutane lesjoner ved AIDS-relatert KS, ukjent. Alitretinoin (9-*cis*-retinoinsyre) er et naturlig forekommende endogent hormon, beslektet med vitamin A, som bindes til og aktiverer alle kjente intracellulære retinoidreseptor-subtyper (RAR-alfa, RAR-beta, RAR-gamma, RXR-alfa, RXR-beta og RXR-gamma). Når disse reseptorene er aktivert, fungerer de som ligandavhengige transkripsjonsfaktorer som regulerer ekspresjonen av spesifikke gener. Alitretinoins regulering av gen-ekspresjonen styrer prosessen med celledifferensiering og -vekst hos både normale og neoplastiske celler. Effektiviteten til Panretin gel ved behandling av KS-lesjoner kan være forbundet med alitretinoins påviste evne til å hemme vekst *in vitro* av KS-celler.

Panretin gel kan kun forventes å ha lokal terapeutisk effekt, og kan ikke forhindre eller behandle visceral KS.

To kontrollerte, randomiserte, dobbeltblindede multisenterstudier i fase III med parallelle grupper, gav data om bruk av Panretin gel til behandling av indeksskutane lesjoner av KS (tabell 4). Pasientenes responsrate ble evaluert ved bruk av kriteriene for lesjonsrespons ved KS gitt av AIDS Clinical Trials Group (ACTG). Studie 1 omfattet en åpen fase, der pasientene selv valgte å delta. Studie 2 ble fulgt av en åpen fase (studie 2a), som kun omfattet pasienter som valgte å fortsette fra studie 2.

Tabell 4 Best respons i henhold til ACTG-kriteriene for vehikkel-kontrollert fase

	Studie 1 (TID, QID) ¹		Studie 2 (BD) ²	
	Panretin N= 134	Vehikkel N=134	Panretin N=62	Vehikkel N=72
Klinisk komplett respons (CCR) %	0,7	0,0	1,6	0,0
Delvis respons (PR) %	34,3	17,9	35,5	6,9
Stabil sykdom %	50,0	59,0	43,5	58,3
Progressiv sykdom %	14,9	23,1	19,4	34,7
Generell respons %	35,1	17,9 p=0,002	37,1	6,9 p= 0,00003

1. Protokollspesifisert doseregime var påføring tre ganger daglig (TID) med økning til fire ganger daglig (QID) etter to uker, med reduksjon ved toksisitet.
2. Protokollspesifisert doseregime var kun påføring to ganger daglig (BD), med reduksjon ved toksisitet.

Ved den åpne fasen av studie 1 (N = 184) økte den generelle responsraten til 66,7 %. Ved studie 2a (N = 99) økte den generelle responsraten til 56,1 %.

I studie 1 fikk 36 (33 %) av 110 responderende pasienter tilbakefall, mens alle, unntatt 4, fremdeles var under aktiv behandling.

Responsraten ble analysert både med pasienten som analyseenhet og med lesjonen som analyseenhet. Tabell 5 angir den individuelle lesjonsresponsraten for pasientene som behandles med Panretin gel i fase III-studiene.

Tabell 5 Indeks-/indikatorlesjon-respons¹ blant pasientene i løpet av de første 12 ukene av studien innledende blindet fase

	Pasienter med gitt antall indeks-/indikatorlesjonsresponser (CCR eller PR)			
	Studie 1		Studie 2	
	Panretin (N=134)	Vehikkel (N=134)	Panretin (N=62)	Vehikkel (N=72)
Lesjoner ^{2,3}	N % ⁴	N % ⁴	N % ⁴	N % ⁴
Minst 1	73 (54,5 %)	42 (31,3 %)	33 (53,2 %)	21 (29,2 %)
Minst 4	27 (20,1 %)	8 (6,0 %)	8 (12,9 %)	2 (2,8 %)

1. Studie 1: 6 indekslesjoner, studie 2: opptil 8 indekslesjoner
2. Hver indekslesjon ble vurdert individuelt for respons.
3. Lesjoner som responderte i løpet av de første 12 ukene av studiens innledende blindede fase, bekrefter gjennom minst 4 studieuker (responsbekreftelse kan ha forekommet etter 12 uker for noen lesjoner i studie 1).
4. Prosent beregnet som antall pasienter med responderende lesjoner dividert på totalt antall pasienter i den innledende blindede fasen.

I en studie hadde 29 % av lesjonene som hadde oppnådd delvis respons (PR) men ikke klinisk komplett respons (CCR) i løpet av de første 12 behandlingssukene, utviklet CCR ved fortsatt behandling ut over 12 uker. Beregnet tid for at lesjoner som hadde delvis respons (PR) skulle oppnå klinisk komplett respons (CCR), var 168 dager. Det anbefales at Panretin gel først påføres i en innledende periode på opptil 12 uker. For lesjoner som har reagert på behandling i løpet av denne tiden, kan bruken fortsettes såfremt responsen forbedres eller opprettholdes, og pasienten fortsatt tolererer produktet. Hvis fullstendig respons oppstår for en lesjon, bør en ikke fortsette å påføre Panretin gel på denne lesjonen.

Det foreligger ikke data angående effekten av Panretin gel ved påføring på kompliserte lesjoner (*f.eks.* hvis det foreligger lymfødem).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Plasmakonsentrasjoner av 9-*cis*-retinoinsyre ble evaluert i kliniske studier av pasienter med kutane lesjoner av AIDS-relatert KS etter gjentatte dosepåføringer av Panretin gel flere ganger daglig i opptil 60 uker. En delgruppe av disse pasientene ble fulgt under behandling av opptil 64 lesjoner (område 4-64, median 11,5 lesjoner) i opptil 44 uker (område 2-44, median 15 uker). I denne siste gruppen kunne området og hyppigheten for påvisning av kvantifiserbare plasmakonsentrasjoner av 9-*cis*-retinoinsyre hos pasienter med KS etter påføring av legemiddelet sammenlignes med området og hyppigheten for påvisning av kvantifiserbare plasmakonsentrasjoner av sirkulerende, naturlig forekommende 9-*cis*-retinoinsyre hos ubehandlede personer.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksikologi

Tre doser alitretinoin (0,01 %, 0,05 % eller 0,5 %) i en topikal gelformulering ble gitt til rotter i en dermal toksikologistudie over 28 dager. Observerte effekter på påføringsstedet omfattet erytem, epidermal fortykkelse, avskalling og løsning av stratum corneum. Kliniske patologicvalueringer viste signifikant økning i absolutt polymorfonukleære leukocytantall, monocytantall og prosentandel monocytter og en reduksjon i prosentandelen lymfocyttdifferensierte hvite blodlegemetellinger dag 29 for rotter behandlet med alitretinoin 0,5 % gel. Kliniske kjemivurderinger viste biologisk relevant signifikant økning i gjennomsnittlig BUN- og alkalisk fosfataseverdier hos hunnrotter etter 28 dagers behandling. Serum-LDL var økt hos både hunn- og hannrottegruppene dag 29. Det var ingen biologisk relevante hematologiske forskjeller eller serumkjemiforskjeller etter 14-dagersperioden. Observert økning i gjennomsnittlig hjerte-til-endelig kroppsvekt differanser ble hovedsakelig tilskrevet differansen i endelig kroppsvekt. Etter behandling med alitretinoin 0,5 % gel lå gjennomsnittlig plasmakonsentrasjon hos hunnrotter vanligvis under nedre grense for kvantifisering (5 nMol) og gjennomsnittlig plasmakonsentrasjon hos hannrottene lå på omtrent 200 nMol. Som kontrast til disse funnene hos rotter, oversteg plasmakonsentrasjonen av 9-*cis*-retinoin syre hos pasienter med KS som påførte Panretin gel, aldri 0,638 ng/ml (2,13 nMol). Dette nivået er omtrent 1/100 av gjennomsnittlig konsentrasjon målt hos hannrotter.

Gentoksisitet

Alitretinoin ble undersøkt for gentoksisk potensiale ved bruk av Ames prøve, mikrokjerneforsøk *in vivo* på mus, kromosomaberrasjonsprøve i humane lymfocytter og CHO cellemutasjonstest. Legemiddelet var ikke gentoksisk.

Karsinogenese, mutagenese, svekkelse av fruktbarhet

Det er ikke utført studier for å påvise det karsinogene potensialet til alitretinoin. Det mutagene potensialet er imidlertid evaluert, og alitretinoin har testet negativt ved Ames prøve, mikrokjerneforsøk *in vivo* på mus, kromosomaberrasjonsprøve i humane lymfocytter og CHO cellemutasjonstest.

Reproduksjonstoksicitet

I en oral dose-område studie hos kaniner fremkalte alitretinoin store misdannelser ved en dose som var 35 ganger større enn topikal human dose. Denne dosen forårsaket hos kaniner plasmakonsentrasjoner som var over 60 ganger større enn høyeste observerte plasmakonsentrasjon hos pasienter med KS etter topikal påføring av Panretin gel. Ingen større misdannelser ble observert etter oral administrasjon til kaniner av doser som var 12 ganger større enn human topikal dose (som førte til plasmakonsentrasjoner som var 60 ganger større enn høyeste observerte plasmakonsentrasjoner hos pasienter med KS etter topisk påføring av gelen). En økt hyppighet av sammenvokst stjernebrae ble imidlertid observert.

Fototoksicitet

Det fototoksiske potensialet til alitretinoin ble vurdert basert på de kjemiske egenskapene og data fra et utvalg *in vitro* prøver. Resultatene antyder at alitretinoin absorberer lys i UV-området og nedbrytes fotokjemisk til andre isomerer (hovedsakelig all-*trans*-retinoin syre). Alitretinoin viste seg å ha et svakt potensiale som fotoirriterende stoff basert på histidin- og fotoproteinbinding. Alitretinoin viste et svakt fototoksisk potensiale i cellebaserte *in vitro* assays.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Etanol
Makrogol 400
Hydroksypropylcellulose
Butylhydroksytoluen

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler. Unngå bruk av andre topikale produkter på behandlede KS-lesjoner. Panretin gel bør ikke brukes samtidig med produkter som inneholder DEET.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet: 3 år.

Under bruk: Åpnet tube skal kastes 90 dager etter første åpning.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.
Hold beholderen tett lukket.
Etter at tuben er åpnet for påføring må hetten settes på og lukkes tett for å oppnå lufttett forsegling.
Åpnede tuber med Panretin gel må ikke oppbevares over 25 °C, og må beskyttes mot kraftig lys og varme (f.eks. direkte sollys).

6.5 Emballasje (type og innhold)

Panretin gel leveres i epoksybelagt 60 g aluminiumstube for flergangsbruk.
Hver eske inneholder en tube gel.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Panretin gel inneholder alkohol. Må ikke utsettes for åpen flamme.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/00/149/001/NO

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 11. oktober 2000.

Dato for siste fornyelse: 27 September 2010

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

Utgått markedsføringstillatelse

VEDLEGG II

- A. INNEHAVER AV TILVIRKERTILLATELSE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- C. SÆRLIGE KRAV SOM MÅ OPPFYLLES AV INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Utgått markedsføringstillatelse

A INNEHAVER AV TILVIRKERTILLATELSE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

Eller

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Tyskland

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B VILKÅR FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK SOM ER PÅLAGT INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning. (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

- **VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKT BRUK AV LEGEMIDLET**

Ikke relevant.

- **ANDRE FORHOLD**

Ikke relevant.

C SÆRLIGE KRAV SOM MÅ OPPFYLLES AV INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ikke relevant.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

Utgått markedsføringsstillatelse

Utgått markedsføringstillatelse

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE OG DEN INDRE EMBALLASJE

TEKST TIL YTRE EMBALLASJE OG DEN INDRE EMBALLASJE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Panretin 0,1 % gel
Alitretinoin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

1 g gel inneholder 1 mg alitretinoin (0,1 %).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også etanol, makrogol 400, hydroksypropylcellulose, butylhydroksytoluen.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Gel, 60 g

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Til kutan bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Må ikke komme i kontakt med øyne eller slimhinner.
Inneholder alkohol. Må ikke utsettes for åpen flamme.

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.
Hold beholderen tett lukket.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/00/149/001/NO

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING

Legemiddel underlagt reseptplikt.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Panretin gel 0,1 %

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

Utgått markedsføringstillatelse

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Panretin 0,1 % gel Alitretinoin

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Panretin er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Panretin
3. Hvordan du bruker Panretin
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Panretin
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Panretin er og hva det brukes mot

Panretin tilhører en gruppe legemidler som er beslektet med A-vitamin og som kalles retinoider.

Panretin brukes til pasienter med AIDS-relatert Kaposi sarkom (KS) og til behandling av KS-lesjoner:

- som kun finnes i huden
- som ikke har reagert på din HIV-behandling
- der huden eller lesjonen fremdeles er hel
- der omkringliggende hud ikke er hoven
- hvis legen din mener at annen behandling ikke er egnet for deg.

Panretin behandler ikke KS inne i kroppen.

2. Hva du må vite før du bruker Panretin

Bruk ikke Panretin:

- dersom du er allergisk overfor alitretinoin eller lignende legemidler som inneholder retinoider
- dersom du er allergisk overfor et av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- dersom du er gravid
- dersom du planlegger å bli gravid
- dersom du ammer
- på KS-lesjoner i nærheten av andre hudlidelser

Vis forsiktighet ved bruk av Panretin

- Panretin er ikke godkjent for bruk hos barn og unge under 18 år.
- Ikke påfør gelen på eller i nærheten av sensitive kroppsdeler som øyne, nesebor, munn, lepper, vagina, tuppen på penis, rectum eller anus.
- Ikke påfør gelen på frisk hud rundt en KS-lesjon. Panretin kan forårsake uønskede irritasjoner eller rødhet på frisk hud.

- Ikke bruk insektmidler som inneholder DEET (*N,N*-dietyl-*m*-toluamid) eller andre produkter som inneholder DEET mens du bruker Panretin.
- Unngå langvarig eksponering av det behandlede området for sollys eller annet ultrafiolett (UV) lys (f.eks. solarier).
- Mineralolje kan brukes mellom påføringene av Panretin for å motvirke svært tørr hud eller kløe. Mineraloljen må påføres minst to timer før eller minst to timer etter påføring av Panretin.
- Fertile kvinner må bruke effektiv prevensjon under bruk av Panretin og i én måned etter avsluttet behandling.

Andre legemidler og Panretin

Unngå bruk av andre legemidler på behandlede KS-lesjoner, som insektmidler som smøres eller sprayeres på huden.

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler. Dette gjelder også reseptfrie legemidler.

Inntak av Panretin sammen med mat og drikke

Det anbefales at du ikke bruker mer A-vitamin i dietten enn den mengden legen din foreslår.

Graviditet

IKKE bruk Panretin hvis du er gravid eller planlegger å bli gravid. Legen din kan gi deg mer informasjon.

Amming

Du må ikke amme mens du bruker Panretin. Vær forsiktig så ikke barnet kommer i kontakt med hudområder som nylig er behandlet med Panretin.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er ikke sannsynlig at Panretin vil påvirke evnen til å kjøre eller bruke maskiner.

3. Hvordan du bruker Panretin

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Når du skal åpne tuben for første gang, bruker du den spisse delen på hetten til å punktere metallforseglingen.

Slik påfører du Panretin: Kun til kutan bruk (på huden)

Påfør Panretin to ganger om dagen i begynnelsen, en gang om morgenen og en om kvelden. Senere vil legen din avgjøre hvor ofte du bør påføre gelen, avhengig av responsen til din KS og eventuelle bivirkninger.

Påfør Panretin på KS-lesjonene ved hjelp av en ren finger. Påfør et rikelig lag med gel over hele overflaten på hver lesjon du vil behandle. Du trenger ikke gni gel inn i lesjonen. Du må unngå å påføre gelen på den friske huden rundt lesjonen. Ved nøyaktig påføring av gelen på området med KS-lesjonen, reduserer du risikoen for eventuell irritasjon eller rødhet. Riktig påføring etterlater litt synlig gel på overflaten til lesjonen når du er ferdig.

- Umiddelbart etter påføring tørker du av fingeren/fingrene du brukte til å påføre gelen, og all frisk hud som har kommet i berøring med gelen, med et tørkepapir. Vask hendene med såpe og vann, og tørk av den friske huden som har kommet i berøring med gelen med en fuktet klut.
- La gelen få tørke i tre til fem minutter før du tildekker et behandlet område med løstsittende klær. Ikke tildekk de behandlede lesjonene med bandasje eller andre stoffer.
- Mild såpe anbefales til bading og dusjing.

- Hvis du mener at virkningen av Panretin er for kraftig eller for svak, bør du rådføre deg med legen eller apoteket om dette.
- Unngå å dusje, bade eller svømme i minst tre timer etter påføring av gelen.
- Unngå å klø på de behandlede områdene.
- Inneholder alkohol. Må ikke komme i kontakt med åpen flamme.

Legen din forteller deg hvor lenge behandlingen vil vare.

- Ikke mist motet om du ikke ser umiddelbare forbedringer.
- Det kan ta opptil 12 uker før det viser seg forbedringer.
- Ikke avslutt behandlingen ved første tegn på forbedring.
- Det kan være nødvendig å redusere antallet daglige påføringer eller slutte å bruke Panretin over en kort periode hvis du utvikler hudbivirkninger. Det er viktig at du kontakter lege, som forteller deg hva du bør gjøre.

Dersom du tar for mye av Panretin

Det foreligger ingen erfaringer fra overdosering med Panretin.

Dersom du har glemt å ta Panretin

Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose. Påfør neste dose til vanlig tid.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan Panretin forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Det er mest sannsynlig at det oppstår bivirkninger på påføringsstedet for Panretin, og disse begynner vanligvis med rødhet. Ved fortsatt påføring av Panretin kan rødheten og irritasjonen øke, og det kan utvikle seg hovenhet på påføringsstedet. Hvis bivirkningene blir for ukomfortable, med intens rødhet og irritasjon, utslett, hovenhet eller smerte, skal du spørre legen om råd om justering av dosen ved behandling. De fleste pasienter kan fortsette å bruke Panretin ved å endre antallet ganger den påføres per dag. Noen ganger er det nødvendig å avbryte behandlingen. Legen din vil informere deg om dette.

Følgende bivirkninger er registrert på hud der Panretin har vært påført:

Svært vanlige (kan forekomme hos mer enn 1 av 10 behandlede pasienter):

Utslett, skjelldannelse, irritasjon, rødhet
Oppsprekking, sårdannelse, skorper, drenening, væsning
Smerte, svie, sårhet
Kløe

Vanlige (kan forekomme hos færre enn 1 av 10, men flere enn 1 av 100 behandlede pasienter):

Flassing, avskalling, tørr hud
Hovenhet, betennelse
Prikking, kribling
Blødning
Misfarget hud
Hudsår

Mindre vanlige (kan forekomme hos færre enn 1 av 100, men flere enn 1 av 1000 behandlede pasienter):

Infeksjon
Allergiske reaksjoner
Hovne lymfekjertler
Blek hud

Informer legen din eller apotek dersom noen av bivirkningene blir alvorlige eller dersom du får bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet

5. Hvordan du oppbevarer Panretin

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke Panretin gel etter utløpsdatoen som er angitt på enden av tuben.

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Hold beholderen tett lukket. Bruk alltid hetten til å lukke tuben tett etter hver gangs bruk.

Etter åpning, bruk innen 90 dager.

Åpningen til tuben med Panretin gel er dekket med en sikkerhetsforsegling av metall. Hvis denne forseglingen er punktert eller du ikke ser den når du åpner pakken første gang, **MÅ DU IKKE BRUKE PRODUKTET**, men returnere det til apoteket.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som ikke er nødvendig lenger skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Panretin

- Virkestoffet er alitretinoin, 1 g gel inneholder 1 mg alitretinoin
- Andre innholdsstoffer er etanol, makrogol 400, hydroksypropylcellulose og butylhydroksytoluen.

Hvordan Panretin ser ut og innholdet i pakningen

Panretin er en klar, gul gel. Den leveres i epoksybelagt 60 g aluminiumstube for flergangsbruk.

Hver eske inneholder en tube gel.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Eisai GmbH

Lyoner Straße 36

60528 Frankfurt am Main

Tyskland

E-mail: medinfo_de@eisai.net

Tilvirker

Eisai Manufacturing Limited

Mosquito Way

Hatfield

Hertfordshire

AL10 9SN

Storbritannia

Eller

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Tyskland

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

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

France

Eisai SAS
Tél: + (33) 1 47 67 00 05

Hrvatska

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

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

România

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

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)

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

Dette pakningsvedlegget ble sist godkjent

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Utgått markedsføringstillatelse