

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Panretin 0,1 % żel

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 g żelu zawiera 1 mg alitretinoiny (0,1%)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Żel

Klarowny, żółty żel

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Panretin żel jest przeznaczony do miejscowego leczenia zmian skórnych u pacjentów z mięsakiem Kaposiego (ang. Kaposi's sarcoma - KS) w przebiegu AIDS, jeśli:

- w zmianach skórnych nie występuje owrzodzenie ani obrzęk limfatyczny
- nie jest wymagane leczenie trzewnego KS
- zmiany skórne nie poddają się ogólnemu leczeniu przeciwtretowirusowemu
- zastosowanie radioterapii lub chemoterapii nie jest odpowiednie

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Terapia produktem Panretin powinna być rozpoczynana i prowadzona wyłącznie przez lekarzy specjalistów z doświadczeniem w leczeniu pacjentów z KS.

Mężczyźni

Pacjenci powinni stosować produkt Panretin na zmiany skórne występujące w KS, nakładając wystarczającą ilość żelu, tak aby obficie pokryć nim każdą zmianę.

Częstość stosowania

Produkt Panretin należy początkowo stosować dwa razy na dobę na zmiany skórne występujące w KS. Częstość stosowania można zwiększać stopniowo do trzech lub czterech razy na dobę, zależnie od indywidualnej reakcji każdej zmiany, przy czym, przed kolejnym zwiększeniem dawki powinno upłynąć co najmniej dwa tygodnie. Częstość stosowania należy ustalić indywidualnie dla każdej zmiany. Jeśli wystąpi miejscowe toksyczne działanie produktu, częstość stosowania można zmniejszyć zgodnie z poniższymi zaleceniami. Brak danych na temat skuteczności produktu Panretin w przypadku stosowania rzadziej niż dwa razy na dobę.

Stopień miejscowego podrażnienia skóry można ustalić w oparciu o pięciopunktową skalę podaną w tabeli 1. Wytyczne dotyczące dostosowania leczenia w przypadku wystąpienia miejscowych, skórnych odczynów toksycznych zależnych od produktu, podano w tabeli 2.

Tabela 1 Stopniowanie miejscowego podrażnienia skóry

STOPIEŃ	OBJAWY KLINICZNE
0 = Brak reakcji	Brak
1 = Łagodne	Wyraźne zabarwienie, różowe do czerwonego
2 = Umiarkowane	Większe zaczerwienienie, możliwość obrzęku
3 = Ciężkie	Duże zaczerwienienie z obrzękiem, z pęcherzykami lub bez pęcherzyków
4 = Bardzo ciężkie	Silne zaczerwienienie, opuchlizna i obrzęk z oznakami (lub bez) tworzenia się pęcherzy i martwicy

Tabela 2 Wytyczne dotyczące dostosowania leczenia w zależności od stopnia toksyczności

MIEJSCOWE PODRAŻNIENIE SKÓRY (Stopnie jak w Tabeli 1)	DOSTOSOWANIE LECZENIA
Stopień 0, 1 lub 2	Nie ma konieczności postępowania leczniczego, z wyjątkiem ciągłej obserwacji.
Stopień 3	W przypadku takiego podrażnienia należy zmniejszyć częstość stosowania lub czasowo przerwać leczenie. Jeśli stopień podrażnienia zmniejszy się do 0 lub 1, leczenie można wznowić z częstością stosowania dwa razy na dobę, a następnie zwiększać ją co dwa tygodnie, zależnie od tolerancji.
Stopień 4	Jak dla podrażnień stopnia 3. Jednakże leczenia nie powinno się wznowiać jeśli toksyczność stopnia 4, wystąpiła podczas stosowania rzadziej niż 2 razy na dobę.

Czas trwania leczenia

Zaleca się stosowanie produktu Panretin na zmiany skórne przez okres początkowy do 12 tygodni. Należy przerwać leczenie zmian skórnych, których pole powierzchni i(lub) wysokość nie uległy zmniejszeniu w okresie do 12. tygodnia leczenia.

W przypadku zmian skórnych, których pole powierzchni i(lub) wysokość uległy zmniejszeniu w okresie do 12. tygodnia leczenia, można kontynuować terapię, pod warunkiem ciągłej poprawy lub przynajmniej utrzymania odpowiedzi oraz gdy produkt jest nadal tolerowany.

Należy przerwać leczenie wszystkich zmian, których całkowity zanik został potwierdzony klinicznie.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego

Przed i po nałożeniu produktu pacjent powinien umyć ręce; nie jest konieczne używanie rękawiczek.

Przed założeniem ubrania warstwę żelu należy pozostawić odsłoniętą przez trzy do pięciu minut, w celu wyschnięcia. Należy unikać noszenia obcisłych ubrań.

Należy wystrzegać się nakładania żelu na zdrową skórę w otoczeniu zmian.

Nie nakładać żelu na oczy, w okolicach oczu, ani na powierzchnię błon śluzowych. Nie brać prysznica, kąpieli, ani nie pływać, przez co najmniej trzy godziny od nałożenia produktu.

Kobiety

Z powodu niewystarczającej ilości danych nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności terapii u kobiet. Mięsak Kaposiego w przebiegu AIDS występuje u kobiet rzadko.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Panretin u dzieci w wieku poniżej 18 lat.

Dane nie są dostępne.

Produkt leczniczy Panretin nie został zatwierdzony do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Mężczyźni w podeszłym wieku

Brak szczególnych zaleceń dotyczących zastosowania terapii u mężczyzn w podeszłym wieku (powyżej 65 roku życia). Mięsak Kaposiego w przebiegu AIDS występuje rzadko w tej grupie pacjentów.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby

Brak danych dotyczących stosowania produktu Panretin żel u pacjentów z niewydolnością nerek lub schorzeniem wątroby. Badania farmakokinetyczne wskazują, że zakres i częstość wykrywania oznaczalnych stężeń kwasu 9-cis-retinowego w osoczu u pacjentów z KS po podaniu produktu były porównywalne z zakresem i częstością wykrywania oznaczalnych stężeń kwasu 9-cis-retinowego występującego w krążeniu osób nie poddanych leczeniu (patrz 5.2). Z teoretycznego punktu widzenia nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów z niewydolnością nerek lub schorzeniem wątroby, jednakże pacjenci ci powinni znajdować się pod ścisłą obserwacją, a w przypadku wystąpienia działań niepożądanych należy zmniejszyć częstość podawania produktu lub przerwać leczenie.

4.3 Przeciwwskazania

- Ogólna nadwrażliwość na retynoidy, substancję czynną (alitretinoinę) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciąża i karmienie piersią (patrz 4.6).
- Kobiety planujące ciążę.
- Leczenie zmian powstałych w przebiegu KS, znajdujących się w bezpośredniej bliskości innych zmian skórnych.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wywoływanie wrażliwości na światło jest związane ze stosowaniem leków z grupy retynoidów. W badaniach klinicznych brak doniesień dotyczących wrażliwości na światło związanej ze stosowaniem produktu Panretin żel. Pacjenci muszą jednak zostać ostrzeżeni, aby leczone obszary były w jak najmniejszym stopniu wystawiane na działanie światła słonecznego lub promieni ultrafioletowych (UV) pochodzących z lamp (patrz 5.3).

Zaleca się, aby dobowe spożycie witaminy A nie przekraczało zalecanej normy spożycia.

Alitretinoina może spowodować uszkodzenie płodu. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczny środek antykoncepcyjny, zarówno podczas leczenia produktem Panretin żel (patrz 4.6), jak i w okresie do jednego miesiąca po zakończeniu terapii.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Należy unikać stosowania innych miejscowo działających produktów w miejscach zmian związanych z KS, leczonych produktem Panretin. Między dawkami produktu Panretin można stosować olej mineralny w celu uniknięcia objawów świądu lub nadmiernego wysuszenia skóry. Oleju mineralnego nie powinno się stosować przez co najmniej dwie godziny przed i po nałożeniu produktu Panretin.

Nie zaleca się stosowania produktu Panretin żel równocześnie z produktami zawierającymi N,N-dietylo-m-toluamid (DEET), popularny składnik środków odstraszających owady. Badania toksyczności na zwierzętach wykazały zwiększoną toksyczność DEET, gdy środek ten stanowił składnik produktów.

Zakres i częstość wykrywania oznaczalnych stężeń kwasu 9-cis-retinowego w osoczu u pacjentów z KS, którzy stosują ten produkt do maksymalnie 64 zmian skórnych, były porównywalne do analogicznych wartości u pacjentów nie leczonych. Istnieje zatem niewielka możliwość wystąpienia interakcji z substancjami o działaniu ogólnoustrojowym.

W kontrolowanych badaniach, uwzględniających wpływ podłoża (*vehiculum*) brak jest dowodów klinicznych na występowanie interakcji produktu z lekami przeciwwretrowirusowymi o działaniu ogólnym: w tym z inhibitorami proteaz; antybiotykami makrolidowymi i lekami przeciwgrzybiczymi z grupy azoli. Pomimo braku danych, istnieje prawdopodobieństwo, że jednoczesne podawanie leków indukujących izozymy CYP może zmniejszyć stężenie alitretinoiny w krążeniu, ewentualnie wpływając niekorzystnie na skuteczność produktu Panretin żel.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie i do jednego miesiąca po zaprzestaniu leczenia.

Mężczyźni stosujący produkt Panretin powinni zachować ostrożność, aby mieć pewność, że ich partnerki nie zaszły w ciążę.

Ciąża

Z doustnym podawaniem retynoidów wiązano występowanie wad wrodzonych. Ogólnie uważa się, że miejscowe stosowanie retynoidów zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego skutkuje niskim poziomem ekspozycji ogólnoustrojowej ze względu na minimalne wchłanianie przez skórę. Jednak mogą zaistnieć czynniki osobnicze (np. uszkodzenie ciągłości skóry, nadmierne stosowanie), które mogą spowodować zwiększenie poziomu ekspozycji ogólnoustrojowej.

Wykazano, że u królików alitretinoina ma działanie teratogenne podczas stosowania dawek, po których u królików stężenie w osoczu było około 60 razy większe od największego obserwowanego stężenia w osoczu pacjentów płci męskiej z KS, u których żel zastosowano miejscowo. Jednakże obecnie nie jest pewne, do jakiego stopnia stosowanie miejscowe produktu Panretin żel zwiększyłoby, w stosunku do fizjologicznego stężenie kwasu 9-cis-retinowego w osoczu kobiet z KS, dlatego stosowanie produktu Panretin jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3) u kobiet w ciąży oraz u kobiet planujących ciążę. Jeśli produkt zostanie zastosowany w trakcie ciąży lub jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas jego stosowania, należy przerwać leczenie.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy produkt przenika do mleka kobiecego. Na podstawie zakresu stężeń oznaczonych w osoczu pacjentów szacuje się, że stężenie kwasu 9-cis-retinowego w mleku stanowi prawdopodobnie małe ryzyko dla niemowląt. Jednakże ze względu na możliwe działania niepożądane u niemowląt karmionych piersią, po zastosowaniu produktu Panretin żel matka musi przerwać karmienie piersią przed rozpoczęciem stosowania produktu i nie rozpoczynać karmienia piersią podczas stosowania produktu.

Należy zachować ostrożność, aby skóra noworodka nie stykała się z obszarami, na które niedawno nałożono produkt Panretin. Zaleca się, aby matki zarażone wirusem HIV nie karmiły piersią; w celu wykluczenia ryzyka przeniesienia wirusa.

Płodność

Nie przeprowadzono badań nad wpływem na płodność u mężczyzn i kobiet. Jednakże alitretinoina ma działanie teratogenne, więc zarówno mężczyźni, jak i kobiety powinni stosować odpowiednie środki zabezpieczające kobietę przed zajściem w ciążę.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Panretin żel jest przeznaczony do stosowania na skórę i jest mało prawdopodobne, że wywiera wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu Panretin żel w KS w przebiegu AIDS występowały prawie wyłącznie w miejscu podawania produktu. Toksyczność skórna przejawia się początkowo jako rumień, dalsze stosowanie produktu Panretin żel może nasilić rumień i wywołać obrzęk. Intensywny rumień, obrzęk oraz powstawanie pęcherzyków na skórze mogą stanowić

ograniczenia dla terapii. U 69,1% pacjentów po zastosowaniu produktu Panretin żel wystąpiły działania niepożądane w miejscu nałożenia produktu.

Badania kliniczne przeprowadzone u pacjentów z KS potwierdziły występowanie objawów niepożądanych związanych z miejscem stosowania produktu. Przedstawiono je w tabeli 3. Częstości zdarzeń niepożądanych sklasyfikowano jako bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) oraz niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$). Objasnienia dosłowne podano w nawiasach.

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 3 Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów podczas badań klinicznych

Klasyfikacja układów i narządów (terminologia MedDRA)	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Uogólnione powiększenie węzłów chłonnych
Zaburzenia układu nerwowego		Parestezje (kłucie, mrowienie)	
Zaburzenia naczyniowe		Krwotok (krwawienie ze zmiany lub wokół niej), obrzęk (obrzęk, opuchlizna, zapalenie), obrzęki obwodowe	Zapalenie żył, zaburzenia naczyń
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Zmiany skórne (pęknięcia, powstawanie strupów, pęknięcie naskórka, wysięk, sączenie), wysypka (rumień, zaczerwienienie, łuszczenie, podrażnienie, zapalenie skóry), świąd (swędzenie, świąd)	Owrzodzenie skóry, wysięk surowiczy, złuszczone zapalenie skóry (łuszczenie drobnopłatkowe naskórka, powierzchowne złuszczenie naskórka, łuszczenie grubopłatkowe naskórka, odwarstwienie naskórka), zmiany zabarwienia (brązowe zabarwienie otaczające przebarwienie, błądź), suchość skóry	Zapalenie tkanki łącznej, wysypka pęcherzykowo-pęcherzowa, wysypka grudkowo-plamista, reakcje alergiczne
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ból (pieczenie, ból, bolesność)		Zakażenia, w tym zakażenia bakteryjne

Bezpieczeństwo stosowania produktu Panretin żel oszacowano w badaniach klinicznych przeprowadzonych z udziałem ponad 469 pacjentów z KS w przebiegu AIDS, z których 439 było leczonych produktem alitretinoiny w stężeniu 0,1%.

Częstość występowania związanych z lekiem zaburzeń skóry, owrzodzeń, bólu i wysypki wydaje się być większa w grupie stosującej Panretin żel cztery razy na dobę, w porównaniu do grupy stosującej produkt rzadziej. Jednakże częstość występowania innych, również związanych z lekiem zdarzeń

niepożądanych takich jak: świąd, obrzęk, złuszczone zapalenie skóry oraz suchość skóry, nie wydaje się być zależna od częstości stosowania produktu.

Częstość występowania łagodnej i umiarkowanej wysypki (wszystkich zdarzeń, niezależnie od przyczyny) była mniejsza w grupie pacjentów leczonych w czasie krótszym niż 16 tygodni, w porównaniu do grupy leczonej przez okres 16 tygodni i dłużej (łagodna: 33% w stosunku do 63%; umiarkowana: 29% w stosunku do 43%). Przypadki ciężkiej wysypki nie wykazały zależności od czasu trwania terapii (10% w obydwu przypadkach).

Miejscowa toksyczność skórna związana z terapią produktem Panretin żel z reguły ustępowała po dostosowaniu lub przerwaniu leczenia (patrz punkt 4.2).

Odnotowano tylko dwa przypadki reakcji niepożądanych o ciężkim przebiegu (posocznica i zapalenie tkanki łącznej u tego samego pacjenta).

Działania niepożądane zaobserwowane podczas stosowania produktu Panretin żel są podobne do działań obserwowanych po innych retynoidach stosowanych miejscowo. Jest mało prawdopodobne wystąpienie ogólnoustrojowych działań niepożądanych, związanych z doustnym stosowaniem retynoidów podczas stosowania produktu Panretin żel, ponieważ zakres i częstość wykrywania oznaczalnych stężeń kwasu 9-cis-retinowego w osoczu, po podaniu produktu były porównywalne z zakresem i częstością wykrywalnych w osoczu stężeń kwasu 9-cis-retinowego, naturalnie występującego w krążeniu osób nie poddanych leczeniu.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania.

Wystąpienie toksyczności ogólnoustrojowej wskutek ostrego przedawkowania, podczas miejscowego stosowania produktu Panretin żel jest mało prawdopodobne.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne środki przeciwnowotworowe, kod ATC: LO1XX22

Chociaż uważa się, że w molekularnym mechanizmie działania alitretinoiny pośredniczy oddziaływanie z receptorami retynoidowymi, jednak nie jest znany dokładny mechanizm działania tego produktu podczas miejscowego leczenia zmian skórnych u pacjentów z mięsakiem Kaposiego (KS) w przebiegu AIDS. Alitretinoina (kwas 9-cis-retinowy), naturalnie występujący hormon endogeny, pochodna witaminy A, wiąże się ze wszystkimi poznanymi podtypami wewnątrzkomórkowych receptorów retynoidowych ($RAR\alpha$, $RAR\beta$, $RAR\gamma$, $RXR\alpha$, $RXR\beta$, $RXR\gamma$), powodując ich aktywację. Aktywacja tych receptorów powoduje, że działają one jako czynniki transkrypcyjne zależne od ligandów, regulując ekspresję specyficznych genów. Regulacja ekspresji genów przez alitretinoinę steruje procesem różnicowania i namnażania komórek – zarówno normalnych, jak i nowotworowych. Skuteczność produktu Panretin żel w leczeniu zmian skórnych w przebiegu KS może być związana ze zdolnością alitretinoiny do zahamowania wzrostu komórek KS wykazaną w badaniach *in vitro*.

Można się spodziewać, że Panretin żel działa wyłącznie miejscowo i nie odgrywa żadnej roli w zapobieganiu ani leczeniu trzewnego KS.

Dwa równoległe badania fazy III, wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane, przeprowadzone z użyciem podwójnie ślepej próby, dostarczyły danych na temat produktu Panretin żel w leczeniu określonych zmian skórnych w KS (Tabela 4). Ocenę odpowiedzi terapeutycznej pacjenta oszacowano zgodnie z kryteriami odpowiedzi zmian skórnych w KS AIDS Clinical Trials Group (ACTG). Pierwsze badanie (1) zawierało otwartą część, w której pacjenci sami wybierali sposób leczenia. W drugim badaniu (2) następowała jego część otwarta (2a) obejmująca tylko tych pacjentów, którzy wybrali kontynuację leczenia rozpoczętego w badaniu 2.

Tabela 4 Odpowiedź zgodnie z kryteriami ACTG dla badania przeprowadzonego z udziałem grupy kontrolnej (podanie nośnika substancji czynnej)

	Badanie 1 (TID, QID) ¹		Badanie 2 (BD) ²	
	Panretin N= 134	Nośnik N=134	Panretin N=62	Nośnik N=72
Całkowita Odpowiedź Kliniczna (CCR) %	0,7	0,0	1,6	0,0
Częściowa odpowiedź (PR) %	34,3	17,9	35,5	6,9
Stabilizacja choroby %	50,0	59,0	43,5	58,3
Postęp choroby %	14,9	23,1	19,4	34,7
Ogólna odpowiedź %	35,1	17,9 p=0,002	37,1	6,9 p= 0,00003

1. Określony protokołem tryb postępowania oznaczał stosowanie trzy razy na dobę (TID) rozszerzone po upływie dwóch tygodni, do czterech podań na dobę (QID) ze zmniejszeniem dawki w przypadku toksycznego działania leku.
2. Określony protokołem tryb postępowania oznaczał stosowanie dwa razy na dobę (BD) ze zmniejszeniem dawki w przypadku toksycznego działania leku.

W otwartej części badania 1 (N=184) całkowity współczynnik odpowiedzi zwiększył się do 66,7%. W badaniu 2a (N = 99) całkowity współczynnik odpowiedzi zwiększył się do 56,1%.

W badaniu 1 spośród 110 pacjentów, u których uzyskano odpowiedź kliniczną 36 (33%) miało wznowę, mimo, że wszyscy oprócz 4 byli czynnie leczeni.

Współczynnik odpowiedzi był analizowany zarówno w odniesieniu do pacjenta jako jednostki oraz określonych zmian skórnych. Tabela 5 przedstawia współczynnik odpowiedzi poszczególnych zmian skórnych u pacjentów leczonych produktem Panretin żel w badaniach fazy III.

Tabela 5 Wykaz odpowiedzi określonych zmian¹ u pacjentów podczas pierwszych 12 tygodni w początkowej, zaślepionej części badania

	Pacjenci z ustaloną liczbą odpowiedzi (CCR lub PR) określonych zmian			
	Badanie 1		Badanie 2	
Liczba odpowiedzi na terapię	Panretin (N=134)	Podłoże (N=134)	Panretin (N=62)	Podłoże (N=72)
Zmiany skóry ^{2,3}	N % ⁴	N % ⁴	N % ⁴	N % ⁴
Co najmniej jedna	73 (54,5%)	42 (31,3%)	33 (53,2%)	21 (29,2%)
Co najmniej cztery	27 (20,1%)	8 (6,0%)	8 (12,9%)	2 (2,8%)

1. Badanie 1, 6 określonych zmian; badanie 2, do 8 określonych zmian.
2. Dla każdej określonej zmiany osobno oceniono odpowiedź terapeutyczną.
3. Zmiany, dla których uzyskano odpowiedź w pierwszych 12 tygodniach terapii – we wstępnej kodowanej fazie (potwierdzenie odpowiedzi w badaniu 1 może nastąpić po upływie 12 tygodni).
4. Procentowy udział obliczony jako liczba pacjentów ze zmianami, które odpowiedziały na terapię dzielona przez całkowitą liczbę pacjentów biorących udział we wstępnej kodowanej fazie badania.

W pierwszym badaniu 29% zmian skórnych, które wykazały częściową odpowiedź (PR), lecz nie osiągnęły całkowitej klinicznej odpowiedzi (CCR) podczas pierwszych 12 tygodni leczenia, uzyskało CCR podczas kontynuacji terapii przez ponad 12 tygodni leczenia. Przewidywany czas dla zmian, które osiągnęły częściową odpowiedź (PR) na uzyskanie całkowitej odpowiedzi klinicznej CCR, wynosił 168 dni. Zaleca się, aby czas wstępnej terapii produktem Panretin żel wynosił do 12 tygodni. W przypadku zmian skórnych, w których w tym czasie wystąpiła poprawa, stosowanie produktu można kontynuować pod warunkiem, że zapewni to dalszą poprawę lub jej utrzymanie i że produkt jest dobrze tolerowany. Należy przerwać stosowanie produktu Panretin żel na zmiany skórne w przypadkach, w których uzyskano całkowitą odpowiedź kliniczną.

Brak danych na temat skuteczności produktu Panretin żel w przypadku stosowania na powikłane zmiany skórne (np. w przypadku obrzęku limfatycznego).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W badaniach klinicznych prowadzonych u pacjentów ze zmianami skórnymi powstałymi wskutek KS w przebiegu AIDS oznaczano stężenie kwasu 9-cis-retinowego w osoczu, po podaniu wielokrotnym dawki dobowej produktu Panretin żel, przez okres do 60 tygodni. Spośród pacjentów wydzielono grupę, którą poddano obserwacji na czas leczenia zmian, w ilości do 64 (zakres 4-64, mediana 11,5 zmian), przez okres do 44 tygodni (zakres 2-44, mediana 15 tygodni). W tej grupie zakres i częstość wykrywania oznaczalnych stężeń kwasu 9-cis-retinowego w osoczu u pacjentów z KS po podaniu produktu były porównywalne z zakresem i częstością wykrywania oznaczalnych stężeń w osoczu kwasu 9-cis-retinowego, naturalnie występującego w krążeniu u osób nie poddanych leczeniu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksykologia

W trakcie 28-dniowego badania toksykologicznego dotyczącego skóry, szczurom podano trzy dawki alitretinoiny (0,01%, 0,05% lub 0,5%) w postaci żelu do stosowania miejscowego. W miejscu podania zaobserwowano m.in. następujące działania: rumień, zgrubienie naskórka oraz złuszczenie się i odpadanie warstwy rogowej naskórka. Ocena histopatologiczna, przeprowadzona w 29 dniu podawania szczurom 0,5% alitretinoiny w postaci żelu, wykazała znaczące zwiększenie bezwzględnej liczby leukocytów, cechujących się różnokształtnością jąder komórkowych, liczby monocytów i odsetka monocytów, jak również zmniejszenie odsetka limfocytów w ilości białych krwinek. Analiza

biochemiczna, przeprowadzona po 28-dniowym leczeniu, wykazała znaczące, istotne biologicznie zwiększenie średnich wartości BUN i fosfatazy zasadowej u samic. Stężenie frakcji LDL cholesterolu w surowicy, w 29 dniu, zwiększyło się zarówno w grupie samców, jak i samic. Po okresie 14 dni nie wystąpiły istotne biologicznie różnice, zarówno w badaniu hematologicznym jak i biochemicznym surowicy. Obserwowane zwiększenie różnicy średnich wartości masy serca w stosunku do końcowej masy ciała przypisano głównie różnicy dotyczącej masy ciała pod koniec badania. Po zakończeniu leczenia 0,5% alitretinoiną w postaci żelu, średnie wartości stężeń w osoczu samic szczurów generalnie były mniejsze od dolnej granicy zakresu oznaczalności (5 nmoli), natomiast średnie wartości stężeń w osoczu samców szczurów wynosiły około 200 nmoli. W przeciwieństwie do danych uzyskanych u szczurów, stężenie kwasu 9-cis-retinowego w osoczu u pacjentów z KS, po podaniu produktu Panretin żel, w żadnym z przypadków nie przekroczyło 0,638 ng/ml (2,13 nmola). Jest to stężenie stanowiące około 1/100 średniej wartości stężenia zmierzonego u samców szczurów.

Genotoksyczność

Alitretinoinę badano pod kątem potencjalnego działania genotoksycznego, stosując test Ames, test mikrojądrowy u myszy *in vivo*, badanie aberracji chromosomowych w limfocytach ludzkich oraz próbę mutacji genowej CHO. Produkt nie wykazywał genotoksyczności.

Rakotwórczość, mutagenność, zaburzenie płodności

Nie przeprowadzono badań w celu określenia potencjalnego działania rakotwórczego alitretinoiny. Jednakże, oceniono możliwość działania mutagennego; alitretinoina dała ujemne wyniki w następujących badaniach: test Ames, test mikrojądrowy u myszy *in vivo*, badanie aberracji chromosomowych w limfocytach ludzkich oraz próba mutacji genowej CHO.

Teratogenność

W badaniu, w którym królikom podawano doustnie alitretinoinę, wywoływała ona powstawanie ogólnych wad rozwojowych podczas stosowania dawki 35 razy większej od dawki podawanej miejscowo u ludzi. W wyniku podania tej dawki stężenie w osoczu królików było ponad 60 razy większe od największego obserwowanego stężenia w osoczu pacjentów z KS, u których Panretin żel zastosowano miejscowo. Nie obserwowano ogólnych wad rozwojowych po doustnym podaniu królikom dawek 12 razy większych od dawki podawanej miejscowo u ludzi (w wyniku podania której stężenie w osoczu było 60 razy większe od największego obserwowanego stężenia w osoczu u pacjentów z KS, u których Panretin żel zastosowano miejscowo). Jednakże, zaobserwowano zwiększoną częstość występowania łączenia segmentów mostka płodowego.

Fototoksyczność

Dokonano oceny potencjalnego działania fototoksycznego alitretinoiny na podstawie jej właściwości chemicznych oraz wyniku zestawu testów przeprowadzonych w warunkach *in vitro*. Wyniki te sugerują, że alitretinoina pochłania promieniowanie w zakresie UV ulegając fotodegradacji do innych izomerów (głównie kwasu all-trans-retinowego). Na podstawie badań wiązania histydyny i fotoproteiny wykazano, że alitretinoina wykazuje słabe działanie jako fotochemiczny czynnik drażniący. Testy komórkowe *in vitro* wykazały słabe potencjalne działanie fototoksyczne alitretinoiny.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Etanol
Makrogol 400
Hydroksypropyloceluloza
Butylohydroksytoluen

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności. Nie należy stosować innych produktów do leczenia miejscowego na leczone zmiany skórne w przebiegu KS. Produktu Panretin żel nie należy stosować równocześnie z produktami zawierającymi DEET.

6.3 Okres ważności

Nieotwarte: 3 lata.

W czasie stosowania: Wszelkie pozostałe tubki, należy wyrzucić 90 dni po pierwszym otwarciu.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25 °C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Przechowywać pojemnik szczelnie zamknięty.

Po otwarciu tubki, w celu nałożenia żelu, należy ponownie nałożyć i mocno zakręcić nakrętkę w celu zachowania szczelności. Po otwarciu tubki z produktem Panretin żel, nie przechowywać w temperaturze powyżej 25 °C i zabezpieczyć przed dostępem silnego światła i ciepła (np. bezpośrednim nasłonecznieniem).

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Panretin żel jest dostarczany w tubce aluminiowej 60 g wielokrotnego użytku, pokrytej żywicą epoksydową.

Każde pudełko kartonowe zawiera jedną tubkę żelu.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Panretin żel zawiera alkohol; przechowywać z dala od ognia.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER- POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/00/149/001

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11 październik 2000 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 27 września 2010

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**
- C. SZCZEGÓLNE OBOWIĄZKI DO SPEŁNIENIA PRZEZ PODMIOT
ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

A WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

Lub

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Niemcy

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

• KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

• WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nie dotyczy.

• INNE WARUNKI

Nie dotyczy.

C SZCZEGÓLNE OBOWIĄZKI DO SPEŁNIENIA PRZEZ PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Nie dotyczy.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAN

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIE KARTONOWE ORAZ OZNAKOWANIE TUBKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Panretin 0,1 % żel
Alitretinoina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 g żelu zawiera 1 mg alitretinoiny (0,1%)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także etanol, makrogol 400, hydroksypropylocelulozę, butylhydroksytoluen.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Żel, 60 g

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Do podawania na skórę.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie stosować do oczu i na błony śluzowe
Zawiera alkohol; przechowywać z dala od ognia.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25 °C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
Przechowywać pojemnik szczelnie zamknięty.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/00/149/001

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Panretin gel 0,1%

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Objęmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia nadopuszczenie do obrotu

Ulotka dołączona do opakowania: Informacja dla użytkownika

Panretin 0,1% żel Alitretinoina

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Panretin i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Panretin
3. Jak stosować lek Panretin
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Panretin
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Panretin i w jakim celu się go stosuje

Panretin należy do grupy leków, które są pochodnymi witaminy A i są znane jako retynoidy.

Panretin stosuje się u pacjentów z mięśniakiem Kaposiego (KS) w przebiegu AIDS, w celu leczenia następujących zmian skórnych występujących w KS:

- tylko na powierzchni skóry
- opornych na leki stosowane w terapii przeciw wirusowi HIV
- w miejscach gdzie skóra ani zmiana skórna nie wykazują pęknięć
- w miejscach gdzie skóra w otoczeniu zmiany nie jest obrzmiała
- jeśli lekarz prowadzący nie zaleca innego rodzaju terapii.

Leku Panretin nie stosuje się w leczeniu KS o umiejscowieniu w narządach wewnętrznych.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Panretin

Kiedy nie stosować leku Panretin:

- jeśli pacjent ma uczulenie na alitretinoinę lub podobne leki zawierające retynoidy
- jeśli pacjent ma uczulenie na którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6)
- u kobiet ciężarnych
- u kobiet planujących ciążę
- u kobiet karmiących piersią
- na zmiany skórne powstałe wskutek KS, jeśli znajdują się w pobliżu zmian powstałych z innej przyczyny.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Panretin

- Lek Panretin nie został zatwierdzony do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.
- Nie stosować żelu na lub w otoczeniu wrażliwych części ciała takich jak: oczy, nozdrza, usta, wargi, pochwa, główka penisa, odbytnica, odbyt.
- Nie stosować żelu na zdrową skórę dookoła zmian powstałych wskutek KS. Panretin może spowodować niepożądane podrażnienie lub zaczerwienienie zdrowej skóry.

- Nie stosować leku Panretin równocześnie ze środkami odstraszającymi owady, zawierającymi DEET (N,N-dietylo-m-toluamid), bądź innymi produktami zawierającymi DEET.
- Unikać przedłużonego działania światła słonecznego lub promieni ultrafioletowych (UV) pochodzących np. z lamp opalających na leczone zmiany skórne.
- Między dawkami leku Panretin można stosować olej mineralny w celu ochrony przed nadmiernym wysuszeniem lub swędzeniem skóry. Oleju mineralnego nie wolno stosować, przez co najmniej dwie godziny przed i po nałożeniu leku Panretin.
- Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczny środek zapobiegania ciąży, zarówno podczas leczenia lekiem Panretin, jak i w okresie do jednego miesiąca po zakończeniu terapii.

Panretin a inne leki

Należy unikać stosowania na zmiany skórne powstałe wskutek KS innych produktów, takich jak środki odstraszające owady.

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, nawet tych, które wydawane są bez recepty.

Panretin z jedzeniem i piciem

Zaleca się, aby zawartość witaminy A w pożywieniu pacjenta nie była większa od ilości zalecanej przez lekarza.

Ciąża

NIE STOSOWAĆ leku Panretin u kobiet ciężarnych lub planujących ciążę. Więcej informacji można uzyskać u lekarza.

Karmienie piersią

Nie karmić piersią w trakcie stosowania leku Panretin. Należy zachować ostrożność, aby dziecko nie dotykało tych obszarów skóry, na które ostatnio nałożono Panretin.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jest mało prawdopodobne, że Panretin wywiera wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

3. Jak stosować lek Panretin

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Aby otworzyć tubkę po raz pierwszy, należy użyć ostrej końcówki nakrętki w celu przebicia metalowego zamknięcia.

Jak stosować Panretin: do stosowania na skórę (na powierzchnię skóry)

Na początku terapii stosować Panretin dwa razy na dobę, jeden raz rano i jeden raz wieczorem. Następnie lekarz zdecyduje, jak często żel będzie stosowany – w zależności od indywidualnej skuteczności działania leku oraz ewentualnych działań niepożądanych.

Panretin żel należy nakładać na zmiany skórne powstałe wskutek KS czystym palcem. Całą powierzchnię każdej zmiany obficie pokryć warstwą żelu. Należy uważać, aby nie nałożyć żelu na zdrową skórę w otoczeniu zmiany. Staranne i dokładne nałożenie żelu na zmianę skórną powstałą wskutek KS pozwoli zmniejszyć ryzyko wystąpienia ewentualnego podrażnienia lub zaczerwienienia. Po właściwym nałożeniu na powierzchnię zmiany skórnej widoczna będzie niewielka ilość żelu.

- Niezwłocznie po nałożeniu leku wytrzeć palec (palce), którym został nałożony żel, jak i każdy inny obszar zdrowej skóry, który miał kontakt z żelem, używając do tego celu jednorazowej chusteczki higienicznej. Umyć ręce mydłem z wodą oraz wytrzeć okolice zdrowej skóry, które miały kontakt z żelem.
- Przed założeniem luźnego ubrania warstwę żelu należy pozostawić odsłoniętą przez trzy do pięciu minut, w celu wyschnięcia. Nie zakrywać leczonych zmian skórnych bandażem ani innymi materiałami.
- Podczas brania kąpeli lub prysznica zaleca się stosowanie delikatnego mydła.
- Jeśli zdaniem pacjenta działanie leku Panretin jest zbyt silne lub za słabe, należy zasięgnąć porady lekarza lub farmaceuty.
- Nie brać prysznica, kąpeli, ani nie pływać, przez co najmniej trzy godziny od nałożenia leku.
- Unikać drapania leczonych miejsc.
- Lek Panretin zawiera alkohol. Przechowywać z dala od otwartego ognia.

Lekarz udzieli informacji dotyczących okresu trwania leczenia.

- Nie należy się zniechęcać w przypadku braku natychmiastowej poprawy.
- Zanim pojawi się jakakolwiek poprawa, może upłynąć nawet 12 tygodni.
- Nie przerywać leczenia w przypadku pojawienia się pierwszych oznak poprawy.
- W przypadku pojawienia się niepożądanych objawów skórnych może zająć potrzeba zmniejszenia dobowej liczby dawek lub zaprzestania stosowania leku Panretin na krótki czas. Należy koniecznie skonsultować się z lekarzem, który udzieli informacji dotyczących dalszego postępowania.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Panretin

Brak jest doświadczenia dotyczącego przedawkowania leku Panretin.

Pominięcie przyjęcia leku Panretin

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Następną dawkę należy zastosować o zwykłej porze.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek Panretin może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Największe prawdopodobieństwo pojawienia się działań niepożądanych występuje w miejscu zastosowania leku Panretin; zwykle pierwszym objawem jest zaczerwienienie. W przypadku dalszego stosowania leku Panretin, zaczerwienienie i podrażnienie mogą ulec nasileniu, może również wystąpić obrzęk w miejscu zastosowania leku. Jeśli działania niepożądane staną się zbyt uciążliwe, wystąpi intensywne zaczerwienienie i podrażnienie, wysypka, obrzęk lub ból, należy zasięgnąć porady lekarza w celu dostosowania dawkowania podczas leczenia. W przypadku większości pacjentów możliwe jest dalsze stosowanie leku Panretin, po zmianie dobowej liczby dawek. Niekiedy zachodzi konieczność przerwania leczenia, w takich wypadkach lekarz poinformuje o tym pacjenta.

W wyniku stosowania leku Panretin na powierzchni skóry odnotowano następujące działania niepożądane:

Bardzo często (mogą występować u więcej niż 1 na 10 leczonych pacjentów):

Wysypka, łuszczenie, podrażnienia, zaczerwienienie

Pęknięcia, powstawanie strupów, pękanie naskórka, wysięk, śczenie

Ból, pieczenie, bolesność

Swędzenie

Często (mogą występować u mniej niż u 1 na 10, ale u więcej niż u 1 na 100 leczonych pacjentów):

Powierzchnowe lub drobnopłatkowe łuszczenie się naskórka

Obrzęk, stan zapalny

Kłucie, mrowienie

Krwawienie

Odbarwienie skóry

Owrzodzenie skóry

Niezbyst często (mogą występować u mniej niż u 1 na 100, ale u więcej niż u 1 na 1000 leczonych pacjentów):

Zakażenie

Reakcja uczuleniowa

Obrzmienie węzłów chłonnych

Bładość skóry

Jeśli jakiekolwiek działania niepożądane staną się ciężkie lub jeżeli wystąpią inne objawy niepożądane, nie wymienione w tej ulotce, należy poinformować o nich lekarza lub farmaceutę.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceutce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Panretin

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na spawie tubki.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25 °C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Przechowywać pojemnik szczelnie zamknięty. Po użyciu leku tubę należy zawsze szczelnie zamknąć nakrętką.

Po pierwszym otwarciu zużyć w ciągu 90 dni.

Otwór tubki z lekiem Panretin żel jest zabezpieczony metalowym zamknięciem. Jeśli podczas pierwszego otwarcia opakowania, zamknięcie to jest przebite lub go brak, NIE STOSOWAĆ leku i zwrócić go do apteki.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Panretin

- Substancją czynną leku jest alitretinoina. 1 g żelu zawiera 1mg alitretinoiny.
- Pozostałe składniki to: etanol, makrogol 400, hydroksypropyloceluloza, butylohydroksytoluen.

Jak wygląda lek Panretin i co zawiera opakowanie

Panretin ma postać klarownego, żółtego żelu. Jest on dostarczany w tubce aluminiowej 60 g wielokrotnego użytku, pokrytej żywicą epoksydową.

Każde pudełko kartonowe zawiera jedną tubkę żelu.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Eisai Manufacturing Limited
Mosquito Way
Hatfield
Hertfordshire
AL10 9SN
Wielka Brytania

Lub

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

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)

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)

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)

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)

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)

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

Data ostatniego zatwierdzenia ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.