

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Panretin 0,1% gel

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 g de gel contém 1 mg de alitretinoína (0,1%).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Gel

Gel amarelo transparente

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

O Panretin gel é indicado para o tratamento tópico de lesões cutâneas em doentes com sarcoma de Kaposi (SK) relacionado com a SIDA quando:

- as lesões não estão ulceradas ou linfoedematosas
- não é necessário o tratamento de SK visceral
- as lesões não estão a responder a terapêutica anti-retroviral sistémica
- a radioterapia ou a quimioterapia não são apropriadas

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A terapêutica com Panretin só deverá ser iniciada e mantida por médicos especialistas com experiência no tratamento de doentes com SK.

Homens

Os doentes deverão aplicar Panretin nas lesões cutâneas provocadas pelo SK utilizando gel suficiente de modo a cobrir cada lesão com uma camada abundante.

Frequência de aplicação

Inicialmente, os doentes devem aplicar Panretin nas lesões cutâneas provocadas pelo SK duas vezes por dia. A frequência de aplicação pode ser aumentada gradualmente até três ou quatro vezes por dia de acordo com a tolerância de cada lesão, espaçando os aumentos de dosagem em pelo menos duas semanas. A frequência de aplicação em cada lesão deve ser ajustada independentemente. Se ocorrer toxicidade no local de aplicação, a frequência de aplicação pode ser reduzida como descrito em baixo. Não existem dados sobre a eficácia do Panretin aplicado com uma frequência inferior a duas vezes por dia.

A irritação dérmica local pode ser classificada de acordo com a escala de cinco pontos apresentada no Quadro 1. As normas orientadoras para os ajustes do tratamento que são necessários devido a toxicidade dérmica local relacionada com o tratamento estão especificadas no Quadro 2.

Quadro 1 Classificação da irritação dérmica local

GRAU	SINAIS CLÍNICOS DETERMINANTES
0 = Nenhuma reação	Nenhum
1 = Ligeira	Coloração nítida de cor-de-rosa a vermelha
2 = Moderada	Vermelhidão aumentada, possível edema
3 = Grave	Muito vermelha, com edema, com ou sem vesiculação
4 = Muito grave	Vermelha escura, tumefação e edema, com ou sem sinais de formação de bolhas e necrose

Quadro 2 Normas orientadoras de ajuste devido a toxicidade limitativa do tratamento

IRRITAÇÃO DÉRMICA LOCAL (Classificada de acordo com o Quadro 1)	AJUSTAMENTOS DO TRATAMENTO
Grau 0, 1 ou 2	Nenhuma ação necessária exceto monitorização continuada.
Grau 3	A frequência do tratamento dessa lesão deverá ser reduzida ou o tratamento interrompido. Quando a irritação dérmica melhorar para Grau 0 ou 1, o tratamento poderá ser reiniciado duas vezes por dia, aumentando de duas em duas semanas, quando tolerado.
Grau 4	Como no caso de irritação de Grau 3. No entanto, o tratamento não deverá ser reiniciado se se tiver verificado toxicidade de Grau 4 com uma frequência de aplicação inferior a duas vezes por dia.

Duração da aplicação

Recomenda-se a aplicação de Panretin nas lesões durante um período inicial até 12 semanas.

O tratamento de lesões que não tenham diminuído em área e/ou em altura até à 12ª semana deverá ser interrompido.

Nas lesões que tenham diminuído em área e/ou em altura até à 12ª semana, as aplicações poderão continuar desde que se verifique uma melhoria continuada ou, pelo menos, continuação da resposta, e que o produto continue a ser tolerado.

O tratamento de qualquer lesão que esteja completamente curada aquando da avaliação clínica deverá ser interrompido.

Precauções a ter em conta antes de manusear ou administrar o medicamento

Os doentes devem lavar as mãos antes e após cada aplicação; não é necessário usar luvas.

Deve permitir-se que o gel seque durante cerca de três a cinco minutos antes de se cobrir com vestuário. Devem evitar-se pensos oclusivos.

Deve ter-se cuidado de modo a evitar a aplicação de gel na pele normal em redor das lesões.

O gel não deve ser aplicado nos olhos ou na sua proximidade ou em superfícies mucosas do corpo.

Deve evitar-se o duche, o banho ou a natação pelo menos durante três horas após cada aplicação.

Mulheres

A segurança e a eficácia na mulher não foram estabelecidas devido à escassez de dados clínicos. O sarcoma de Kaposi relacionado com a SIDA é raro na mulher.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Panretin gel em crianças com menos de 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas.

Não existem dados disponíveis.

Panretin não está aprovado para utilização em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

Homens idosos

Não existem quaisquer recomendações de utilização específicas no homem idoso (idade superior a 65 anos). O sarcoma de Kaposi relacionado com a SIDA é raro nesta população.

Doentes com compromisso renal ou hepático

Não existem dados relativos à utilização de Panretin gel em doentes com compromisso renal ou doença hepática. Os estudos farmacocinéticos indicam que o intervalo e a frequência de deteção de concentrações plasmáticas quantificáveis de ácido 9-*cis*-retinoico em doentes com SK após aplicação do medicamento foram comparáveis ao intervalo e à frequência de deteção de concentrações plasmáticas quantificáveis de ácido 9-*cis*-retinoico, ocorrendo normalmente, na circulação em indivíduos não tratados (ver secção 5.2). Teoricamente, não é necessário qualquer ajuste na dose em doentes com compromisso renal ou doença hepática, mas estes doentes devem ser monitorizados rigorosamente e a frequência do tratamento reduzida, ou o tratamento interrompido, caso se verifiquem reações adversas.

4.3 Contra-indicações

- Hipersensibilidade aos retinoides em geral, à substância ativa alitretinoína ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Gravidez e amamentação (ver secção 4.6).
- Mulheres que estejam a planear engravidar.
- Tratamento de lesões provocadas por SK muito próximas de outras afeções cutâneas.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Os retinoides, como classe, têm sido associados a fotossensibilidade. Não se verificaram quaisquer relatos de fotossensibilidade associada à utilização do Panretin gel nos estudos clínicos. No entanto, os doentes devem ser avisados no sentido de minimizarem a exposição das áreas tratadas à luz solar ou a outra luz ultravioleta (UV) (ver secção 5.3).

Recomenda-se que a dose diária de vitamina A ingerida não exceda o valor da Dose Diária Recomendada.

A alitretinoína pode provocar efeitos nefastos no feto. Durante o tratamento com Panretin gel, e até um mês após a sua interrupção, as mulheres com potencial para engravidar devem utilizar um método contraceptivo fiável (ver secção 4.6).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

A utilização de outros produtos tópicos em lesões provocadas por SK tratadas com Panretin deve ser evitada. O óleo mineral pode ser utilizado entre aplicações de Panretin de modo a contribuir para evitar secura excessiva ou prurido. No entanto, o óleo mineral não deve ser aplicado pelo menos duas horas antes ou após a aplicação de Panretin.

Não se recomenda a aplicação de Panretin gel concomitantemente com outros produtos contendo *N,N*-dietil-*m*-toluamida (DEET), um componente vulgar de produtos repelentes de insetos. Estudos de toxicologia animal revelaram o aumento da toxicidade da DEET quando esta estava incluída na formulação.

O intervalo e a frequência de deteção de concentrações plasmáticas quantificáveis de ácido 9-*cis*-retinoico em doentes com SK aplicando o medicamento a um número máximo de 64 lesões foram comparáveis aos valores respetivos em doentes não tratados. Por conseguinte, existe um baixo potencial de interação com medicamentos sistémicos.

Não se verificou qualquer evidência clínica nos estudos controlados por veículo de interações medicamentosas com agentes -antirretrovirais sistémicos, incluindo inibidores de protease, antibióticos macrólidos e antifúngicos azólicos. Embora não existam dados disponíveis, é possível que a -coadministração de medicamentos que induzam isoenzimas CYP possa reduzir os níveis de alitretinoína na circulação, com um possível efeito negativo sobre a eficácia do Panretin gel.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante e até 1 mês após o tratamento.

Os homens que utilizem Panretin devem tomar precauções para assegurar que as suas parceiras não engravidam.

Gravidez

Os retinoides administrados por via oral foram associados a anomalias congénitas. Quando utilizados em conformidade com as informações da prescrição, os retinoides administrados por via tópica deverão resultar numa baixa exposição sistémica, devido à absorção dérmica mínima. No entanto, poderão existir fatores individuais (por exemplo, barreira cutânea danificada, utilização excessiva) que contribuam para uma exposição sistémica aumentada.

Foi demonstrado, em coelhas, que a alitretinoína era teratogénica em doses iguais a cerca de 60 vezes a concentração plasmática mais elevada observada em doentes do sexo masculino com SK após aplicação tópica do gel. No entanto, atualmente não é certo até que ponto o tratamento tópico com Panretin gel poderá aumentar as concentrações plasmáticas de ácido 9-*cis*-retinoico acima dos níveis que ocorrem naturalmente em mulheres com SK; por conseguinte, Panretin está contraindicado (ver secção 4.3) durante a gravidez ou em mulheres que estejam a planejar engravidar. Se o medicamento for utilizado durante a gravidez, ou se a doente engravidar durante a sua utilização, o tratamento deve ser descontinuado.

Amamentação

Desconhece-se se este medicamento é excretado no leite humano. Com base nas concentrações plasmáticas observadas em doentes, possivelmente as concentrações de ácido 9-*cis*-retinoico no leite representam um risco baixo para o lactente. No entanto, devido ao potencial para efeitos indesejáveis do Panretin gel em lactentes, a mãe deverá interromper a amamentação antes de iniciar a utilização do medicamento e não iniciar a amamentação estando a utilizá-lo.

Deverá ter-se cuidado de modo a evitar o contacto cutâneo do recém-nascido com áreas onde foi recentemente aplicado Panretin gel. É recomendado que as mães infetadas com o vírus VIH não amamentem os seus filhos de modo a impedir a transmissão do vírus.

Fertilidade

Não foram realizados estudos específicos relativamente à fertilidade masculina e feminina. No entanto, a alitretinoína é teratogénica e, consequentemente, tanto os homens como as mulheres devem tomar precauções adequadas para evitar que estas últimas engravidem.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

O Panretin gel é para utilização cutânea e é improvável que tenha qualquer efeito sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

As reações adversas associadas à utilização de Panretin gel no SK relacionado com a SIDA ocorreram quase exclusivamente no local de aplicação. A toxicidade dérmica começa tipicamente como eritema; com a aplicação continuada de Panretin gel, o eritema poderá crescer e desenvolver-se um edema. A toxicidade dérmica poderá tornar-se limitativa do tratamento, com eritema intenso, edema e

vesiculação. Após a aplicação de Panretin gel, 69,1% dos doentes sofreram reações adversas medicamentosas no local da aplicação.

O quadro 3 apresenta as seguintes reações adversas no local de aplicação relacionadas com o medicamento relatadas durante estudos clínicos em doentes com SK. A frequência das reações adversas é classificada como muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) e pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$). As reações adversas incluem termos literais entre parênteses.

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Quadro 3 Reações adversas notificadas em doentes durante ensaios clínicos

Classes de sistemas de órgãos (terminologia MedDRA)	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes
Doenças do sangue e do sistema linfático			Linfadenopatia
Doenças do sistema nervoso		Parestesia (picadas, formigueiro)	
Vasculopatias		Hemorragia (sangramento das lesões ou em seu redor), Edema (edema, inchaço, inflamação), Edema periférico	Flebite, Vasculopatia
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Afeção cutânea (formação de gretas, crostas, pústulas, escoriação, drenagem, exsudação), Exantema (eritema, vermelhidão, descamação, irritação, dermatite), Prurido (comichão, prurido)	Úlcera da pele, Exsudação serosa, Dermatite esfoliativa (escamas, descamação, esfoliação), Descoloração da pele (descoloração castanha, hiperpigmentação circundante, maior palidez), Pele seca	Celulite, Exantema vesículo bolhoso, exantema maculopapular, Reação alérgica
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Dor (ardor, dor, dorido)		Infeção, incluindo infeção bacteriana

A segurança do Panretin gel foi avaliada em estudos clínicos com mais de 469 doentes com SK relacionado com SIDA, 439 dos quais foram tratados com uma concentração de alitretinoína de 0,1%.

A incidência de afeções cutâneas, úlceras da pele, dor e exantema relacionados com o medicamento pareceu ser superior nos doentes aplicando Panretin gel quatro vezes por dia do que naqueles aplicando o medicamento menos frequentemente. No entanto, a incidência de outras reações adversas relacionadas com o medicamento igualmente frequentes tais como prurido, edema, dermatite esfoliativa e pele seca não pareceram aumentar em função da frequência de aplicação.

A incidência de exantema ligeiro/moderado (todos os efeitos sem ter em conta a causalidade) foi inferior nos doentes tratados durante menos de 16 semanas do que naqueles tratados durante 16 semanas ou mais (ligeiro, 33% contra 63%; moderado, 29% contra 43%). A incidência de exantema cutâneo grave revelou-se independente da duração do tratamento (10% em ambos os casos).

Geralmente, a toxicidade dérmica local associada à terapêutica com Panretin gel foi eliminada com ajuste ou interrupção do tratamento (ver secção 4.2).

Foram relatadas apenas duas reações adversas graves (sepsis e celulite, no mesmo doente).

As reações adversas observadas com Panretin gel são semelhantes às observadas com outros retinoides tópicos. É improvável que os efeitos secundários sistêmicos indesejáveis associados a retinoides orais sejam observados com a utilização do Panretin gel uma vez que o intervalo e a frequência dos níveis de concentrações plasmáticas quantificáveis de ácido 9-*cis*-retinoico após aplicação do medicamento foram comparáveis ao intervalo e à frequência de concentrações plasmáticas quantificáveis de ácido 9-*cis*-retinoico, ocorrendo naturalmente, na circulação em indivíduos não tratados.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

4.9 Sobredosagem

Não foi relatado qualquer caso de sobredosagem.

A toxicidade sistêmica na sequência de sobredosagem aguda resultante da aplicação tópica de Panretin gel é improvável.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: outros agentes antineoplásicos, código ATC: L01XX22

Embora se pense que a ação molecular da alitretinoína seja mediada através da interação com os recetores retinoides, o mecanismo de ação exato deste medicamento no tratamento tópico de lesões cutâneas provocadas pelo SK relacionado com a SIDA é desconhecido. A alitretinoína (ácido 9-*cis*-retinoico), uma hormona endógena relacionada com a vitamina A que ocorre naturalmente liga-se e ativa todos os -subtipos de recetores retinoides intracelulares conhecidos (RAR α , RAR β , RAR γ , RXR α , RXR β , RXR γ). Uma vez ativados, estes recetores funcionam como fatores de transcrição dependente de ligandos que regulam a expressão de genes específicos. A regulação da expressão génica pela alitretinoína controla o processo de diferenciação e proliferação celulares tanto das células normais como das neoplásicas. A eficácia do Panretin gel no tratamento de lesões provocadas pelo SK, poderá relacionar-se com a capacidade demonstrada pela alitretinoína em inibir o crescimento *in vitro* de células com SK.

Pode esperar-se que o Panretin gel tenha apenas efeitos terapêuticos locais, e não desempenha qualquer papel na prevenção ou tratamento de SK visceral.

Dois estudos controlados, multicêntricos, aleatorizados, de grupos paralelos, em dupla ocultação de Fase III forneceram os dados relativos à utilização do Panretin gel no tratamento de lesões cutâneas indicadoras do SK (Quadro 4). A taxa de resposta dos doentes foi avaliada utilizando os critérios do Grupo de Ensaios Clínicos da SIDA (*AIDS Clinical Trials Group* - ACTG) para resposta das lesões no SK. O Estudo 1 incluiu uma fase aberta, na qual os próprios doentes decidiram inscrever-se. O Estudo 2 foi seguido de um estudo aberto (Estudo 2a), que incluiu apenas os doentes que decidiram continuar do Estudo 2.

Quadro 4 Melhor resposta de acordo com os critérios do ACTG para a fase controlada por veículo

	Estudo 1 (TID, QID) ¹		Estudo 2 (BD) ²	
	Panretin N= 134	Veículo N=134	Panretin N=62	Veículo N=72
Resposta Clínica Completa %	0,7	0,0	1,6	0,0
Resposta Parcial %	34,3	17,9	35,5	6,9
Doença Estável %	50,0	59,0	43,5	58,3
Doença Progressiva %	14,9	23,1	19,4	34,7
Total de Resposta %	35,1	17,9 p=0,002	37,1	6,9 p= 0,00003

1. A posologia especificada pelo protocolo foi a aplicação três vezes por dia (TID) aumentando para quatro vezes por dia (QID) após duas semanas, com ajustes decrescentes devido a toxicidade.
2. A posologia especificada pelo protocolo foi a aplicação duas vezes por dia (BD) apenas, com ajustes decrescentes devido a toxicidade.

Na fase aberta do Estudo 1 (N = 184), a taxa total de resposta aumentou para 66,7%. No Estudo 2a (N = 99), a taxa total de resposta aumentou para 56,1%.

No Estudo 1, dos 110 doentes com resposta, 36 (33%) sofreram recidivas, enquanto que todos, à exceção de quatro, ainda se encontram em tratamento ativo.

As taxas de resposta foram analisadas tanto considerando o doente como a unidade de análise e a lesão. O Quadro 5 apresenta as taxas de resposta das lesões individuais dos doentes tratados com Panretin gel nos estudos da Fase III.

Quadro 5 Respostas das lesões de índice/indicadoras¹ nos doentes durante as primeiras 12 semanas do estudo na fase inicial em ocultação

	Doentes com um dado número de respostas das lesões de índice/indicadoras (Resposta Clínica Completa ou Resposta Parcial)			
	Estudo 1		Estudo 2	
Número de lesões com resposta ^{2,3}	Panretin (N=134) N % ⁴	Veículo (N=134) N % ⁴	Panretin (N=62) N % ⁴	Veículo (N=72) N % ⁴
Pelo menos uma	73 (54,5%)	42 (31,3%)	33 (53,2%)	21 (29,2%)
Pelo menos quatro	27 (20,1%)	8 (6,0%)	8 (12,9%)	2 (2,8%)

1. Estudo 1, 6 lesões de índice; Estudo 2, até 8 lesões de índice
2. Cada lesão de índice avaliada individualmente para determinação da resposta
3. Lesões respondendo durante as primeiras 12 semanas do estudo, fase inicial em ocultação, confirmadas durante pelo menos quatro semanas do estudo (no caso de algumas lesões no Estudo 1, a confirmação da resposta poderá ter ocorrido após 12 semanas).
4. Percentagens calculadas como o número de doentes com lesões com resposta dividido pelo número total de doentes na fase inicial em ocultação.

Num ensaio, 29% das lesões que tinham atingido uma resposta parcial, mas que não tinham obtido uma resposta clínica completa dentro das primeiras 12 semanas de tratamento desenvolveram uma resposta clínica completa durante o tratamento continuado para além das 12 semanas. O tempo previsto para que as lesões que tinham apresentado uma resposta parcial atingissem posteriormente uma resposta clínica completa foi de 168 dias. Recomenda-se que o Panretin gel seja aplicado durante um período de tratamento inicial até 12 semanas. Nos casos em que as lesões tenham respondido ao tratamento durante este período, a aplicação poderá ser prolongada desde que a resposta melhore, ou

se mantenha, e que o medicamento continue a ser tolerado. Se ocorrer uma resposta completa de uma lesão, não deverá ser efetuada qualquer aplicação adicional de Panretin gel nessa lesão.

Não existem dados relativamente à eficácia do Panretin gel quando aplicado a lesões com complicações (por exemplo, existência de linfodema).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

As concentrações plasmáticas de ácido 9-*cis*-retinoico foram avaliadas durante estudos clínicos em doentes com lesões cutâneas provocadas pelo SK relacionado com a SIDA após aplicação repetida da dose de Panretin gel várias vezes por dia durante 60 semanas no máximo. Um subconjunto destes doentes foi acompanhado durante o tratamento de 64 lesões no máximo (intervalo de 4-64, mediana de 11,5 lesões) durante 44 semanas no máximo (intervalo de 2-44, mediana de 15 semanas). Neste último grupo, o intervalo e a frequência de deteção de concentrações plasmáticas quantificáveis de ácido 9-*cis*-retinoico em doentes com SK após a aplicação do medicamento foram comparáveis ao intervalo e à frequência de deteção de concentrações plasmáticas quantificáveis de ácido 9-*cis*-retinoico, ocorrendo naturalmente, na circulação em indivíduos não tratados.

Dados de segurança pré-clínica

Toxicologia

Três doses de alitretinoína (0,01%, 0,05%, ou 0,5%) numa formulação de gel tópico foram administradas a ratos durante um estudo de toxicologia dérmica com uma duração de 28 dias. Os efeitos observados no local da aplicação incluíram eritema, espessamento da epiderme, descamação e perda do estrato córneo. Avaliações de patologia clínica revelaram aumentos significativos nas contagens absolutas de leucócitos polimorfonucleares, nas contagens de monócitos, na percentagem de monócitos e diminuições na percentagem de linfócitos nas contagens diferenciais de glóbulos brancos no 29º dia nos ratos tratados com gel com 0,5% de alitretinoína. As avaliações da química clínica revelaram aumentos significativos biologicamente relevantes dos valores médios do BUN (azoto ureico sanguíneo) e da fosfatase alcalina em fêmeas após o tratamento de 28 dias. O LDL sérico estava aumentado tanto nos grupos dos machos como das fêmeas ao 29º dia. Não se verificaram diferenças hematológicas ou diferenças na química sérica biologicamente relevantes após o período de 14 dias. Os aumentos observados nas diferenças médias entre o peso do coração e o peso corporal final foram atribuídos principalmente à diferença nos pesos corporais finais. Após o tratamento com gel com 0,5% de alitretinoína, as concentrações plasmáticas médias nos ratos fêmea foram geralmente mais baixas do que o limite inferior de quantitação (5 nMol) e as concentrações plasmáticas médias nos ratos macho foram de cerca de 200 nMol. Em contraste com estes achados em ratos, as concentrações plasmáticas de ácido 9-*cis*-retinoico em doentes com SK aplicando Panretin gel nunca excederam 0,638 ng/ml (2,13 nMol). Este nível é cerca de 1/100 da concentração média medida em ratos macho.

Genotoxicidade

Foi estudado o potencial genotóxico da alitretinoína utilizando o teste de Ames, o ensaio *in vivo* em micronúcleo de ratinhos, o teste de aberração cromossómica em linfócitos humanos, e o teste de mutação de células CHO (células do ovário do hamster chinês). O medicamento não se revelou genotóxico.

Carcinogénese, mutagénese, diminuição da fertilidade

Não foram efetuados estudos de modo a determinar o potencial carcinogénico da alitretinoína. No entanto, o potencial mutagénico foi avaliado e a alitretinoína apresentou resultados negativos no teste de Ames, no ensaio *in vivo* em micronúcleo de ratinhos, no ensaio de aberração cromossómica em linfócitos humanos, e no teste de mutação de células CHO (células do ovário do hamster chinês).

Teratogenicidade

Num estudo de determinação de intervalos de doses orais em coelhos, a alitretinoína induziu malformações importantes com uma dose 35 vezes a dose tópica humana. Nos coelhos, esta dose resultou em concentrações plasmáticas equivalentes a mais de 60 vezes a concentração plasmática mais elevada em doentes com SK após aplicação tópica de Panretin gel. Não foram observadas quaisquer malformações importantes após administração oral a coelhos de doses equivalentes a 12 vezes a dose tópica humana (as quais resultaram em concentrações plasmáticas equivalentes a 60 vezes a concentração plasmática mais elevada em doentes com SK após aplicação tópica do gel). No entanto, foi observada uma taxa de esternebras fundidas aumentada.

Fototoxicidade

O potencial de fototoxicidade da alitretinoína foi avaliado com base nas suas propriedades químicas e em dados de uma bateria de ensaios *in vitro*. Os resultados sugerem que a alitretinoína absorve luz na gama UV e está sujeita a fotodegradação para outros isómeros (predominantemente ácido *trans*-retinoico). Foi demonstrado que a alitretinoína possui um potencial de foto-irritação baixo baseada na ligação à histidina e à fotoproteína. Nos ensaios com base celular *in vitro*, a alitretinoína revelou potencial fototóxico baixo.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Etanol
Macrogol 400
Hidroxipropilcelulose
Butilhidroxitolueno

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos. Deve evitar-se a utilização de outros produtos tópicos em lesões provocadas pelo SK. O Panretin gel não deve ser utilizado concomitantemente com produtos contendo DEET.

6.3 Prazo de validade

Embalagem fechada: 3 anos.

Embalagem em uso: Qualquer produto não utilizado deve ser descartado 90 dias após a abertura inicial.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25 °C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Manter o recipiente bem fechado.

Após abertura inicial da bisnaga para aplicação, a tampa deve ser recolocada e apertada firmemente de modo a ficar hermeticamente fechada. As bisnagas de Panretin gel abertas não devem ser conservadas acima de 25 °C e devem estar protegidas contra a exposição à luz forte e ao calor elevado (por exemplo, luz solar direta).

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

O Panretin gel é apresentado numa bisnaga de alumínio com revestimento de epóxi com 60 g para utilização múltipla.

Cada caixa contém uma bisnaga de gel.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

O Panretin gel contém álcool, manter afastado de chamas vivas.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/00/149/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 11 de outubro de 2000
Data da última renovação: 27 de setembro de 2010

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- C. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS A SEREM CUMPRIDAS PELO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

A. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

Ou

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Alemanha

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO IMPOSTAS AO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

- **CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

Não aplicável.

- **OUTRAS CONDIÇÕES**

Não aplicável.

C. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS A SEREM CUMPRIDAS PELO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Não aplicável.

Medicamento já não autorizado

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

TEXTO DO CARTÃO EXTERIOR E RÓTULO DA BISNAGA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Panretin 0,1% gel
alitretinoína

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

1 g de gel contém 1 mg de alitretinoína (0,1%).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém etanol, macrogol 400, hidroxipropilcelulose, butilhidroxitoluêno.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Gel, 60 g

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Para uso cutâneo.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Não aplicar nos olhos nem nas membranas mucosas.
Contém álcool, manter afastado de chamas vivas.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25 °C.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Manter o recipiente bem fechado.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/00/149/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Panretin 0,1% gel

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

B. FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Panretin 0,1% gel Alitretinoína

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Panretin e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Panretin
3. Como utilizar Panretin
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Panretin
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Panretin e para que é utilizado

Panretin pertence a um grupo de medicamentos relacionados com a vitamina A e conhecidos como retinoides.

Panretin gel é utilizado em doentes com sarcoma de Kaposi (SK) relacionado com a SIDA e é utilizado no tratamento de lesões provocadas pelo SK:

- que sejam apenas cutâneas
- que não tenham respondido ao tratamento contra o vírus VIH
- em que a pele ou a lesão não estejam gretadas
- em que a pele circundante não esteja inchada
- se o seu médico for da opinião que os outros tratamentos não são apropriados para o seu caso.

Panretin não trata o SK existente no interior do corpo.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Panretin

Não utilize Panretin:

- se tem alergia à alitretinoína ou a medicamentos semelhantes contendo retinoides
- se tem alergia a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6)
- se estiver grávida
- se estiver a planear engravidar
- se estiver a amamentar
- em lesões provocadas pelo SK próximas de qualquer outro problema cutâneo

Tome especial cuidado com Panretin

- Panretin não está aprovado para utilização em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.
- Não aplique o gel em qualquer zona sensível do corpo, ou na sua proximidade, tal como os olhos, as narinas, a boca, os lábios, a vagina, a extremidade do pénis, o reto ou o ânus.
- Não aplique o gel em pele saudável em redor de uma lesão provocada pelo SK. Panretin pode provocar irritação indesejável ou vermelhidão em pele saudável.

- Enquanto estiver a utilizar Panretin, não utilize repelentes de insetos que contenham DEET (*N,N*-dietil-*m*-toluamida) ou outros produtos que contenham DEET.
- Evite a exposição prolongada da zona tratada à luz solar ou a outra luz ultravioleta (UV) (tal como lâmpadas de bronzear).
- O óleo mineral pode ser utilizado entre aplicações de Panretin de modo a contribuir para evitar secura excessiva ou prurido. No entanto, o óleo mineral não deve ser aplicado pelo menos duas horas antes ou após a aplicação de Panretin.
- As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento com Panretin e durante um mês após a sua interrupção.

Outros medicamentos e Panretin

Evite utilizar outros produtos nas suas lesões provocadas pelo SK tratadas, tais como repelentes de insetos de utilização cutânea.

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Panretin com alimentos e bebidas

Recomenda-se que a sua dieta não inclua mais vitamina A do que a sugerida pelo seu médico.

Gravidez

NÃO utilize Panretin se estiver grávida ou se pensar em engravidar. O seu médico poderá fornecer-lhe mais informações.

Amamentação

Não amamente o seu bebé enquanto utilizar Panretin. Deverá ter-se cuidado de modo a evitar o contacto do seu bebé com áreas da sua pele recentemente tratadas com Panretin.

Condução de veículos e utilização de máquinas

É improvável que o Panretin afete a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

3. Como utilizar Panretin

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Para abrir pela primeira vez, utilize a ponta pontiaguda da tampa de modo a perfurar o selo de segurança metálico.

Como aplicar o Panretin: Para utilização cutânea (na pele) apenas

No início, aplique o Panretin duas vezes por dia, uma vez de manhã e outra vez à noite. Depois disso, o seu médico decidirá qual a frequência da aplicação do gel dependente da resposta do seu SK e de quaisquer efeitos secundários.

Aplique o Panretin nas suas lesões provocadas pelo SK com um dedo limpo. Coloque uma camada de gel abundante sobre a totalidade da superfície de cada lesão que pretenda tratar. Não necessita de esfregar o gel para o interior da lesão. É necessário evitar a aplicação de gel em pele saudável em redor da lesão. A aplicação cuidadosa do gel apenas na superfície da lesão provocada pelo SK contribui para a diminuição de qualquer irritação ou vermelhidão que possa ocorrer. A utilização adequada deixará algum gel visível na superfície da lesão após ter terminado.

- Imediatamente após a aplicação, limpe o(s) dedo(s) que tenha usado para aplicação do gel e qualquer porção de pele saudável que tenha estado em contacto com o gel com uma toalha de papel descartável. Lave as mãos utilizando água e sabão e limpe a porção de pele saudável que tenha estado em contacto com o gel.
- Permita que o gel seque durante três a cinco minutos antes de cobrir a zona tratada com vestuário largo. Não cubra as lesões tratadas com um penso ou uma ligadura ou qualquer outro material.
- Aconselha-se a utilização de um sabão suave no banho ou no duche.
- Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver a impressão de que Panretin é demasiado forte ou demasiado fraco.
- Evite tomar duche, banho ou nadar durante pelo menos três horas após a aplicação.
- Evite esfregar as zonas tratadas.
- Panretin contém álcool. Manter afastado de chamas vivas.

O seu médico informá-lo-á sobre a duração do seu tratamento.

- Não se sinta desencorajado/a se não notar melhorias imediatas.
- Poderá demorar até 12 semanas antes que se note qualquer melhoria.
- Não interrompa o tratamento logo que note o primeiro sinal de melhoria.
- Poderá ser necessário reduzir o número de aplicações diárias, ou interromper a utilização de Panretin gel durante um curto intervalo de tempo, caso desenvolva efeitos cutâneos indesejáveis. É importante que consulte o seu médico, que lhe dará instruções sobre o que fazer.

Se utilizar mais Panretin do que deveria

Nunca se verificou qualquer caso de sobredosagem com Panretin.

Caso se tenha esquecido de utilizar Panretin

Não aplique uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de aplicar. Aplique a próxima dose à hora habitual.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, Panretin pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Os efeitos secundários são mais prováveis de aparecer no local de aplicação do Panretin e, tipicamente, começam sob a forma de vermelhidão. Com a aplicação continuada de Panretin, a vermelhidão e a irritação podem aumentar podendo ocorrer inchaço no local de aplicação. Se os efeitos secundários se tornarem demasiado desconfortáveis, com vermelhidão intensa e irritação, erupção na pele, inchaço ou dor, deverá aconselhar-se junto do seu médico sobre o ajuste da dose do seu tratamento. A maioria dos doentes pode continuar a utilizar o Panretin alterando o número de aplicações diárias. Por vezes é necessário interromper o tratamento, o seu médico informá-lo-á sobre esta questão.

Foram notados os seguintes efeitos secundários na pele onde foi aplicado Panretin:

Muito frequentes (que podem ocorrer em mais de 1 em cada 10 doentes tratados):

Erupção na pele, descamação, irritação, vermelhidão
Formação de gretas, crostas, pústulas, drenagem, exsudação
Dor, ardor, sensação de dorido
Comichão

Frequentes (que podem ocorrer em mais de 1 em cada 100 doentes tratados e em menos de 1 em cada 10 doentes):

Formação de escamas, descamação, pele seca
Inchaço, inflamação
Picadas, formigueiro
Sangramento
Descoloração da pele
Úlcera da pele

Pouco frequentes (que podem ocorrer em mais de 1 em cada 1000 doentes tratados e em menos de 1 em cada 100 doentes):

Infeção
Reação alérgica
Glândulas linfáticas inchadas
Pele pálida

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Panretin

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na extremidade da bisnaga.

Não conservar acima de 25 °C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Manter o recipiente bem fechado. Utilizar sempre a tampa de modo a fechar firmemente a bisnaga após cada utilização.

Após abertura inicial, utilizar no prazo de 90 dias.

A abertura da bisnaga do Panretin gel está coberta com um selo de segurança metálico. Se este selo estiver perfurado ou se estiver ausente ao abrir a embalagem pela primeira vez, NÃO UTILIZE e devolva o produto à sua farmácia.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Panretin

- A substância ativa é a alitretinoína. 1 g de gel contém 1 mg de alitretinoína.
- Os outros componentes são etanol, macrogol 400, hidroxipropilcelulose e butilhidroxitolueno.

Qual o aspeto de Panretin e conteúdo da embalagem

Panretin é um gel amarelo transparente apresentado numa bisnaga de alumínio com revestimento de epóxi com 60 g para utilização múltipla.

Cada caixa contém uma bisnaga de gel.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

Eisai Manufacturing Limited
Mosquito Way
Hatfield
Hertfordshire
AL10 9SN
Reino Unido

Ou

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Este folheto foi aprovado pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.