

Medicamentul nu mai este autorizat

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Gel Panretin 0,1%

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 g de gel conține alitretinoină 1 mg (0,1%).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Gel

Gel galben, transparent

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Panretin gel este indicat în tratamentul local al leziunilor cutanate la pacienții cu sarcom Kaposi (SK) asociat cu SIDA când:

- leziunile nu sunt ulcerate sau limfoedemice
- nu este necesar tratamentul sarcomului Kaposi visceral
- leziunile nu răspund la tratamentul contra retrovirusului
- radioterapia sau chemoterapia nu sunt indicate

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Terapia cu Panretin trebuie inițiată și întreținută de medici specialiști cu experiență în tratarea bolnavilor cu sarcom Kaposi.

Bărbați

Pacienții trebuie să aplice Panretin pe leziunile cutanate ale SK utilizând suficient gel pentru a acoperi leziunea cu un strat gros.

Frecvența aplicării

Inițial pacienții trebuie să aplice Panretin de două ori pe zi pe leziunile cutanate ale SK. Frecvența aplicării poate fi crescută treptat la 3-4 aplicații pe zi, în conformitate cu toleranța individuală a leziunii, crescând dozele de aplicare la interval de cel puțin 2 săptămâni. Frecvența aplicării trebuie stabilită independent pentru fiecare leziune. Dacă apare toxicitate la locul aplicării, frecvența aplicării poate fi redusă în conformitate cu cele descrise mai jos. Nu există date cu privire la eficiența Panretin aplicat cu frecvență mai mică de două ori pe zi.

Iritația locală dermică poate fi clasificată în conformitate cu scala de 5 puncte dată în Tabelul 1.

Recomandările pentru ajustarea tratamentului necesar datorită toxicității locale dermice este prezentat în Tabelul 2.

Tabelul 1 Clasificarea iritației locale a pielii

GRAD	DEFINIREA SEMNELOR CLINICE
0 = fără reacție	Nici unul
1 = slab	Colorare evidentă roz spre roșu
2 = moderat	Roșeață crescută, posibil edem
3 = sever	Foarte roșu, cu edem, cu sau fără vezicule
4 = foarte sever	Roșu închis, umflat și cu edem, cu sau fără semne de formare a bășicilor și necroză

Tabelul 2 Îndrumar pentru ajustarea tratamentului ca urmare a toxicității legate de tratament

IRITAȚIA LOCALĂ DERMICĂ (Clasificat conform Tabelului 1)	AJUSTAREA TRATAMENTULUI
Gradul 0, 1 sau 2	În afară de monitorizarea permanentă, nu este necesară nici o intervenție.
Gradul 3	Frecvența tratamentului pentru această leziune trebuie redusă sau suspendată. Când iritația pielii descrește la gradul 0 sau 1, tratamentul poate fi reinițiat cu două aplicări pe zi, crescând numărul aplicărilor la interval de două săptămâni până la nivelul tolerat.
Gradul 4	Se procedează identic ca și la iritația de gradul 3. Cu toate acestea, tratamentul nu trebuie reluat dacă a apărut toxicitate de gradul 4 la o frecvență de aplicare de mai puțin de 2 ori pe zi.

Durata aplicării

Este recomandabil ca Panretin să fie aplicat pe leziuni pentru o perioadă inițială de până la 12 săptămâni.

Trebuie întrerupt tratamentul leziunilor care la nivelul săptămânii 12 nu arată o descreștere a suprafeței și/sau înălțimii.

Pentru acele leziuni care manifestă o descreștere a înălțimii și/sau a suprafeței la nivelul săptămânii 12, aplicările mai pot fi continuate cu condiția observării unei îmbunătățiri sau cel puțin a menținerii răspunsului, și ca produsul să fie în continuare tolerat.

Trebuie întrerupt tratamentul oricărei leziuni care s-a resorbit complet din punct de vedere clinic.

Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

Pacienții trebuie să se spele pe mâini înainte și după aplicare; nu este necesară purtarea mănușilor. Înainte de acoperirea cu îmbrăcăminte, gelul trebuie lăsat să se usuce timp de 3-5 minute. Trebuie evitate pansamentele ocluzive.

Trebuie evitată aplicarea gelului pe suprafața pielii normale din jurul leziunii.

Gelul nu trebuie aplicat pe sau în zona ochilor sau a altor suprafețe mucoase ale organismului. Trebuie evitat dușul, baia sau înotul cel puțin 3 ore după aplicarea tratamentului.

Femei

Din cauza datelor clinice limitate, nu a putut fi stabilită siguranța și eficacitatea la femei. Sarcomul Kaposi asociat cu SIDA apare rar la femei.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Panretin gel la copii cu vârsta sub 18 ani nu a fost stabilită.

Nu sunt disponibile date.

Panretin nu este aprobat pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Vârstnici

Nu există recomandări specifice cu privire la utilizarea la vârstnici (peste vârsta de 65 ani). Sarcomul Kaposi asociat cu SIDA apare rar la această populație.

Pacienții cu tulburări renale sau hepatice

Nu există date cu privire la utilizarea Panretin gel la pacienții cu insuficiență renală sau boli hepatice. Studiile farmacocinetice au indicat că domeniul și frecvența decelării de cantități cuantificabile în plasmă a acidului 9-*cis*-retinoic la pacienții cu SK după aplicarea medicamentului, sunt comparabile cu domeniul și frecvența decelării de cantități cuantificabile în plasmă ale acidului 9-*cis*-retinoic care apare normal la indivizii netratați (vezi pct. 5.2). Teoretic, nu este necesară ajustarea dozei în cazul pacienților cu insuficiență renală sau boli hepatice, dar acești pacienți trebuie monitorizați strict, iar dacă se constată efecte adverse, frecvența tratamentului trebuie redusă până la oprire completă.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate generală la retinoide, la substanța activă alitretinoină sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Sarcina și alăptarea (vezi pct. 4.6).
- Femei care intenționează să rămână gravide.
- Tratament al leziunilor SK în apropierea altor zone cu boală cutanată.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Clasa retinoidelor a fost asociată cu fotosensibilitatea. În studiile clinice nu s-au semnalat cazuri de fotosensibilitate asociate tratamentului cu Panretin gel. Cu toate acestea, pacienții trebuie să fie atenționați să minimalizeze expunerea la soare sau alte surse de ultraviolete (vezi pct. 5.3).

Este recomandabil ca doza de vitamina A din alimente să nu depășească doza zilnică normal recomandată.

Alitretinoina poate afecta fătul. Femeile cu potențial fertil trebuie să recurgă la o formă fiabilă de contracepție în timpul tratamentului cu Panretin gel (vezi pct. 4.6) și până la o lună după întreruperea tratamentului.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Utilizarea altor produse topice pe leziunile SK tratate cu Panretin trebuie evitată. În scopul prevenirii uscăciunii excesive și a mâncărimei, poate fi utilizat ulei mineral între aplicațiile de Panretin. Cu toate acestea, uleiul mineral nu trebuie aplicat cu cel puțin două ore înainte sau după aplicarea de Panretin.

Nu este recomandat ca pacienții să aplice Panretin gel simultan cu produse care conțin *N,N*-dietil-*m*-toluamidă (DEET), un constituent uzual al produselor pentru alungarea insectelor. Studiile toxicologice efectuate pe animale au indicat o creștere a toxicității DEET când acesta a fost inclus în compoziție.

Intervalul și frecvența decelării în plasmă a unor cantități cuantificabile de acid 9-*cis*-retinoic la pacienții cu SK care aplicau medicamentul pe până la 64 de leziuni, a fost comparabil cu valorile respective observate la pacienții netratați. În consecință, probabilitatea interacțiunii medicamentoase cu agenți sistemici este minimă.

În studiile controlate cu substanțe vehicul nu s-au constatat dovezi clinice ale interacțiunii medicamentoase cu agenți sistemici antiretrovirali, inclusiv cu inhibitorii de protează; antibiotice macrolide și antifungice pe bază de azol. Deși nu există date în acest sens, este posibil ca administrarea concomitentă cu medicamente care induc izoenzime CYP să scadă concentrațiile de alitretinoină din circulație, cu un posibil efect negativ asupra eficacității gelului Panretin.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârstă fertilă

Femei aflate la vârstă fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului și până la o lună după încheierea acestuia.

Bărbații care utilizează Panretin trebuie să ia măsuri de precauție pentru ca partenerile lor de sex feminin să nu rămână gravide.

Sarcina

Administrarea orală a retinoizilor a fost asociată cu malformații congenitale. Când se utilizează în conformitate cu informațiile de prescriere, se presupune că administrarea locală a retinoizilor duce la o expunere sistemică scăzută, pe baza absorbției dermice minime. Cu toate acestea, pot exista alți factori individuali (de exemplu, barieră cutanată deteriorată, utilizare excesivă) care să contribuie la o expunere sistemică crescută.

La iepuri s-a demonstrat că alitretinoina este teratogenă la doze care au determinat concentrații plasmatice de cca. 60 de ori mai mari decât cea mai ridicată concentrație plasmatică la pacienți bărbați cu SK după administrarea locală a gelului. Cu toate acestea, la această oră nu este clar în ce măsură tratamentul topic cu Panretin gel crește concentrația plasmatică a acidului 9-*cis*-retinoic peste nivelul natural, în cazul femeilor cu SK; în consecință, Panretin este contraindicat în sarcină (vezi pct. 4.3) sau la femeile care doresc să rămână gravide. Dacă medicamentul este utilizat în timpul sarcinii sau dacă pacienta rămâne gravidă în timpul administrării acestui medicament, tratamentul trebuie întrerupt.

Alăptarea

Nu se știe dacă acest medicament este excretat în laptele uman. Având în vedere concentrațiile plasmatice observate la pacienți, concentrația de acid 9-*cis*-retinoic în lapte va determina probabil un risc redus pentru sugar. Cu toate acestea, din cauza potențialului de reacții adverse ale gelului Panretin asupra sugarilor alăptați, mamele trebuie să întrerupă alăptarea înainte de utilizarea medicamentului și să evite reluarea acesteia în timpul utilizării medicamentului.

Trebuie evitat contactul dermic al locurilor aplicării gelului Panretin cu pielea nou născutului. Este recomandat ca mamele infectate cu HIV să nu-și alăpteze copii pentru a exclude transmiterea virusului.

Fertilitatea

Nu au fost efectuate studii specifice referitoare la fertilitate, la bărbați sau femei. Totuși, alitretinoina este teratogenă, prin urmare atât bărbații cât și femeile trebuie să ia măsuri adecvate pentru a evita ca partenerile de sex feminin să rămână gravide.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Panretin gel este destinat aplicării cutanate și este puțin probabil să aibă vreo influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Evenimentele adverse legate de utilizarea gelului Panretin în SK asociat cu SIDA s-au observat aproape exclusiv la locul aplicării. Toxicitatea dermică începe tipic sub formă de eritem; iar în cazul continuării aplicării gelului Panretin se poate amplifica și se poate dezvolta edem. Toxicitatea dermică poate deveni limitantă a tratamentului, cu eritem pronunțat, edem și veziculare. La aplicarea gelului Panretin, 69,1% din pacienți au manifestat reacții medicamentoase adverse la locul aplicării.

Tabelul 3 prezintă reacțiile adverse la locul aplicării semnalate în studii clinice cu pacienți cu SK-. Frecvența evenimentelor adverse sunt clasificate după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$) și mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$). Evenimentele adverse includ termenii textuali în paranteze.

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 3 Reacții adverse raportate la pacienți în studiile clinice

Aparate, sisteme și organe (termen MedDRA)	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări hematologice și limfatice			Limfadenopatie
Tulburări ale sistemului nervos		Parestezie (înțepături, mâncărimi)	
Tulburări vasculare		Hemoragie (sângerare la sau în jurul leziunilor), edem (edem, umflare, inflamație), edem periferic	Flebită, tulburări vasculare
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Afecțiuni cutanate (crăpare, coajă, crustă, cojire, supurare, scurgeri), erupții cutanate (eritem, roșeață, cojire, iritație, dermatită), prurit (mâncărime, prurit)	Ulcere cutanate, supurare seroasă, dermatită exfoliativă (formare de solzi, cojire, descumare, exfoliere), modificare a culorii pielii (colorare în maro, hiperpigmentare în jur, aspect mai palid), xerodermie	Celulită, erupții cutanate veziculobuloase, erupții cutanate maculopapulare, reacții alergice
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Dureri (arsuri, dureri, sensibilizare)		Infecție, inclusiv infecție bacteriană

Siguranța gelului Panretin a fost evaluată în studii clinice cu peste 469 pacienți cu SK asociat cu SIDA, din care 439 au fost tratați cu o concentrație de alitretinoină de 0,1%.

Incidența tulburărilor pielii, ulcerelor cutanate, durerilor și a erupțiilor cutanate determinate de medicament pare să fie mai mare la pacienții care au aplicat Panretin gel de patru ori pe zi, decât la cei care au aplicat cu frecvență mai redusă. Cu toate acestea, incidența altor efecte adverse comune legate de medicament, cum ar fi prurit, edem, dermatită exfoliativă și xerodermie, nu pare să crească în funcție de frecvența aplicării.

Incidența erupțiilor cutanate slabe/moderate (toate evenimentele indiferent de cauzalitate) a fost mai mică la pacienții tratați mai puțin de 16 săptămâni, decât la cei tratați 16 săptămâni sau mai mult (slab, 33% contra 63%; moderat, 29% contra 43%). Incidența erupțiilor cutanate grave a fost independentă de durata tratamentului (10% în ambele cazuri).

Toxicitatea dermică locală asociată terapiei cu Panretin gel se rezolvă în general prin ajustarea sau întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.2).

S-au semnalat doar două reacții adverse serioase (septicemie și celulită la același pacient).

Evenimentele adverse constatate la utilizarea gelului Panretin sunt similare cu cele întâlnite la utilizarea topică a altor retinoide. Este improbabil ca efecte secundare sistemice asociate cu retinoide orale vor fi observate la utilizarea gelului Panretin deoarece domeniul și frecvența decelării de cantități cuantificabile în plasmă a acidului 9-*cis*-retinoic după aplicarea medicamentului sunt comparabile cu domeniul și frecvența decelării de cantități cuantificabile în plasmă ale acidului 9-*cis*-retinoic care apare normal la indivizii netratați.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu s-a raportat nici un caz de supradozaj.

Este improbabilă toxicitatea sistemică după supradozaj acut al aplicării topice a gelului Panretin.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alți agenți antineoplazici, codul ATC: L01XX22

Deși acțiunea moleculară a alitretinoinei se presupune a fi mediată prin interacția cu receptorii de retinoide, nu este cunoscut mecanismul de acțiune al acestui medicament în tratamentul topic al leziunilor cutanate de tip SK asociat cu SIDA. Alitretinoina (acid 9-*cis*-retinoic), este un hormon natural endogen înrudit cu vitamina A, și se leagă și activează toate subtipurile cunoscute de receptori retinoizi intracelulari (RAR α , RAR β , RAR γ , RXR α , RXR β , RXR γ). După activare, acești receptori funcționează ca ligand dependent de factorii de transcriere care reglează expresia genelor specifice. Reglarea expresiei genelor specifice de către alitretinoină controlează procesul normal al diferențierii celulare și proliferarea celulelor normale și neoplazice. Eficiența gelului Panretin în tratarea leziunilor SK poate fi legată și de abilitatea demonstrată a alitretinoinei de a inhiba *in vitro* creșterea celulelor din SK.

Ne putem aștepta ca gelul Panretin să aibă doar efecte terapeutice locale, neavând rol în prevenirea sau tratamentul SK visceral.

Două studii controlate, multicentrice, randomizate, în grupuri paralele dublu orb, de faza III au furnizat datele pentru tratamentul cu gel Panretin în cazul leziunilor cutanate de SK (Tabelul 4). Răspunsul pacienților a fost evaluat folosind criteriile pentru studii clinice SIDA (ACTG) pentru răspunsul leziunilor tip SK. Studiul 1 a inclus o fază deschisă, în care pacienții au decis singuri asupra participării. Studiul 2 a fost continuat de un studiu cu eticheta deschisă (Studiul 2a), care a inclus doar pacienții care au ales să continue după studiul 2.

Tabelul 4 Cel mai bun răspuns după criteriile ACTG pentru faza cu vehiculum controlat

	Studiul 1 (TID, QID) ¹		Studiul 2 (BD) ²	
	Panretin N= 134	Vehiculum N= 134	Panretin N= 62	Vehiculum N= 72
Răspuns clinic complet (CCR) %	0,7	0,0	1,6	0,0
Răspuns parțial (PR) %	34,3	17,9	35,5	6,9
Boală stabilă %	50,0	59,0	43,5	58,3
Boală în dezvoltare %	14,9	23,1	19,4	34,7
Răspuns global %	35,1	17,9 p=0,002	37,1	6,9 p= 0,00003

1. Regimul de aplicare specificat în protocol a fost de trei ori pe zi (TID), progresând la de patru ori pe zi (QID) după două săptămâni, cu reglare în jos pentru toxicitate.
2. Regimul de aplicare specificat în protocol a fost de doar două ori pe zi (BD), cu reglare în jos pentru toxicitate.

În faza deschisă din studiul 1 (N = 184), raportul răspunsurilor a crescut la 66,7%. În studiul 2a (N = 99), raportul global al răspunsurilor a crescut la 56,1%.

În studiul 1, din cei 110 de pacienți care au răspuns la tratament, 36 (33%) au recidivat, în timp ce cu excepția a patru pacienți, restul urmează încă tratamentul.

Raportul răspunsurilor a fost analizat în funcție de pacient ca unitate de analiză, și în funcție de leziune. Tabelul 5 dă raportul răspunsurilor leziunilor individuale pentru pacienții tratați cu Panretin gel în studiile de faza III.

Tabelul 5 Răspunsurile index/indicatoare ale leziunilor¹ la pacienți în timpul primelor 12 săptămâni ale studiului în faza inițial orb

	Pacienți cu răspuns dat la index/indicator de leziune (CCR sau PR)			
	Studiul 1		Studiul 2	
Numărul respondenților	Panretin (N=134)	Vehiculum (N=134)	Panretin (N=62)	Vehiculum (N=72)
Leziuni ^{2,3}	N % ⁴	N % ⁴	N % ⁴	N % ⁴
Cel puțin unul	73 (54,5%)	42 (31,3%)	33 (53,2%)	21 (29,2%)
Cel puțin patru	27 (20,1%)	8 (6,0%)	8 (12,9%)	2 (2,8%)

1. Studiul 1, 6 leziuni index; Studiul 2, 8 leziuni index
2. Fiecare leziune index a fost evaluată individual pentru răspuns.
3. Leziunile care au răspuns în primele 12 săptămâni ale studiului în faza inițial orb, au confirmat în decursul a cel puțin patru săptămâni de studiu (confirmarea răspunsului a putut apărea doar după 12 săptămâni la unele leziuni în studiul 1).
4. Procentajele au fost calculate drept numărul pacienților cu leziuni care au prezentat răspuns, împărțit la numărul total de pacienți în faza inițial orb.

Într-un experiment, 29% din leziuni au prezentat răspuns parțial (PR) dar nu au ajuns la răspuns clinic complet (CCR) în cele 12 săptămâni ale tratamentului, acesta din urmă dezvoltându-se doar la continuarea tratamentului după 12 săptămâni. Timpul proiectat pentru ca leziunile cu răspuns parțial (PR) să ajungă ulterior la răspuns clinic complet (CCR) a fost de 168 zile. Este recomandabil ca tratamentul cu Panretin gel să fie aplicat pentru o perioadă inițială de până la 12 săptămâni. La leziunile care au răspuns la tratament în acest interval de timp, aplicarea mai poate fi continuată, dar cu condiția ca răspunsul să se îmbunătățească sau să se mențină, iar produsul să continue să fie tolerat. Dacă se obține un răspuns complet al leziunii, pe aceasta nu mai trebuie aplicat în continuare gelul Panretin.

Nu există date privind eficiența Panretin gel la aplicarea pe leziuni complicate (de exemplu, când este prezent edem limfatic).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Concentrațiile plasmatice de acid 9-*cis*-retinoic au fost evaluate în timpul studiilor clinice la pacienții cu leziuni cutanate de SK asociat cu SIDA, după aplicarea unor doze multiple zilnice de Panretin gel timp de până la 60 săptămâni. Un subset dintre acești pacienți au fost urmărit în timpul tratamentului a până la 64 leziuni (domeniu 4-64, medie 11,5 leziuni) pentru până la 44 săptămâni (domeniu 2-44, medie 15 săptămâni). În acest din urmă grup, intervalul și frecvența decelării de cantități cuantificabile în plasmă a acidului 9-*cis*-retinoic la pacienții SK după aplicarea medicamentului sunt comparabile cu domeniul și frecvența decelării de cantități cuantificabile în plasmă ale acidului 9-*cis*-retinoic care apare normal la indivizii netratați.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicologie

Trei doze de alitretinoină (0,01%, 0,05%, sau 0,5%) într-o rețetă de gel cu aplicare topică au fost administrate pe pielea unor șobolani în cadrul unui studiu toxicologic de 28 de zile. Efectele observate la locul aplicării au inclus eritem, îngroșarea pielii, descuamare și întinderea stratum superficial al pielii (stratum corneum). Evaluările de patologie clinică au arătat o creștere semnificativă a numărului absolut de leucocite polimorfonucleare, monocite, a procentului de monocite și scăderea procentului de celule albe de sânge cu diferențiere de limfocite, în ziua 29 la șobolanii tratați cu alitretinoină 0,5% sub formă de gel. Evaluările de chimie clinică au arătat o creștere biologic semnificativă a valorii medii BUN și a fosfatazei alcaline la femele după 28 de zile de tratament. LDL din ser a fost crescut în ziua 29 atât la masculi, cât și la femele. Nu s-au observat diferențe hematologice biologice semnificative sau diferențe în chimia serului după 14 zile. Creșterile observate ale raportului ponderal inimă/greutate corporală au fost atribuite în principal diferenței în greutatea corporală finală. După tratament cu alitretinoină gel 0,5%, concentrațiile medii din plasmă la șobolanii femele au fost în general sub limita cuantificării (5 nMol), iar concentrațiile medii din plasmă la masculi au fost de cca. 200 nMol. În contrast cu cele stabilite la șobolani, concentrațiile din plasmă de acid 9-*cis*-retinoic la pacienții cu SK care aplică Panretin gel nu au depășit niciodată 0,638 ng/ml (2,13 nMol). Acest nivel este cam 1/100 din concentrația medie observată la șobolanii masculi.

Genotoxicitate

Genotoxicitatea alitretinoinei a fost studiată cu testul Ames, analiza *in vivo* a micronucleelor de șoarece, testul de aberație cromozomială a limfocitelor umane, și testul mutație a celulelor CHO. S-a constatat lipsa de genotoxicitate a produsului.

Carcinogenă, mutagenă, deteriorare a fertilității

NU s-au efectuat studii pentru determinarea potențialului carcinogenic al alitretinoinei. Cu toate acestea s-a evaluat potențialul mutagen, și alitretinoina a testat negativ în testul Ames, analiza *in vivo* a micronucleelor de șoarece, testul de aberație cromozomială a limfocitelor umane, și testul mutație a celulelor CHO.

Teratogenitatea

Într-un studiu de doză efectuat pe iepuri, alitretinoina a indus malformații majore la o doză de 35 ori mai mare decât doza topică la om. La iepuri această doză a rezultat în concentrații plasmatice de peste 60 de ori mai mari decât cea mai ridicată concentrație plasmatică la pacienți cu SK după aplicarea topică a gelului Panretin. La iepuri, nu s-au observat malformații semnificative după administrarea unor doze pe cale orală corespunzând la de 12 ori doza topică la om (care a dus la

concentrații plasmatice de 60 de ori decât cea mai ridicată concentrație plasmatică la pacienți cu SK după aplicarea topică a gelului). Cu toate acestea, s-a constatat o rată crescută a coastelor contopite.

Fototoxicitate

Potențialul de fototoxicitate a alitretinoinei a fost evaluat pe baza proprietăților sale chimice și pe baza datelor unei baterii de teste *in vitro*. Rezultatele sugerează că alitretinoina absoarbe lumina UV și este supusă fotodescompunerii în alți izomeri (predominant toți ai acidului *trans*-retinoic). Despre alitretinoină s-a arătat că posedă un slab potențial fotoiritant bazat pe legarea histidinei și fotoproteinei. În teste *in vitro* alitretinoina a arătat un slab potențial fototoxic.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Etanol
Macrogol 400
Hidroxipropil celuloză
Butilhidroxi toluen

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente. Trebuie evitată utilizarea altor produse topice pe leziunile SK tratate. Panretin gel nu trebuie utilizat concomitent cu alte produse cu conținut de DEET.

6.3 Perioada de valabilitate

Nedeschis: 3 ani.

În timpul utilizării: orice tub neutilizat trebuie eliminat în decurs de 90 de zile de la prima deschidere.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

A se ține ambalajul primar bine închis.

După deschiderea tubului în scopul aplicării, trebuie reînchis bine tubul cu capacul, pentru a asigura o închidere etanșă. Tuburile de Panretin gel deschise nu trebuie păstrate la peste 25 °C, și trebuie protejate de expunere la lumină puternică și căldură (ex. lumina solară).

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Panretin gel este livrat în tuburi de 60 g din aluminiu căptușit cu epoxi, pentru mai multe utilizări. Fiecare cutie conține un tub de gel.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Deoarece Panretin gel conține alcool, păstrați-l departe de flacăra liberă.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/00/149/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 11 octombrie 2000
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 27 septembrie 2010

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Medicamentul nu mai este autorizat

ANEXA II

- A. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE FABRICAȚIE RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- C. OBLIGAȚIILE SPECIFICE CARE TREBUIE ÎNDEPLINITE DE CĂTRE DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

A DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE FABRICAȚIE RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

Sau

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Germania

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA IMPUSE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

- **CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

Nu este cazul.

- **ALTE CONDIȚII**

Nu este cazul

C OBLIGAȚIILE SPECIFICE CARE TREBUIE ÎNDEPLINITE DE CĂTRE DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Nu este cazul.

Medicamentul nu mai este autorizat

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

Medicamentul nu mai este autorizat

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR

TEXTUL DE PE AMBALAJUL EXTERIOR ȘI ETICHETA DE PE TUB

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Gel Panretin 0,1%
alitretinoină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

1 g de gel conține alitretinoină 1 mg (0,1%).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține etanol, macrogol 400, hidroxipropil celuloză, butilhidroxi toluen.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Gel, 60 g

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Pentru uz cutanat.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Nu se va aplica la ochi sau pe mucoase.
Conține alcool, păstrați-l departe de flacăra liberă

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.
A se ține ambalajul primar bine închis.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/00/149/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Gel Panretin 0,1%

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:

NN:

B. PROSPECTUL

Medicamentul nu mai este autorizat

Prospect: Informații pentru utilizator

Gel Panretin 0,1% alitretinoină

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Panretin și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Panretin
3. Cum să utilizați Panretin
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Panretin
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Panretin și pentru ce se utilizează

Panretin aparține unui grup de medicamente care sunt înrudite cu vitamina A și sunt cunoscute sub numele de retinoide.

Panretin este utilizat în tratamentul local al leziunilor cutanate la pacienții cu sarcomul Kaposi (SK) asociat cu SIDA:

- când acestea apar doar pe piele
- care nu au răspuns la tratamentul HIV aplicat
- unde pielea sau leziunile nu sunt rupte
- unde pielea din jurul leziunii nu este umflată
- dacă medicul dumneavoastră consideră că alte tratamente nu vă sunt adecvate.

Panretin nu tratează SK în interiorul organismului.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Panretin

Nu utilizați Panretin:

- dacă sunteți alergic la alitretinoină sau medicamente similare care conțin retinoide
- dacă sunteți alergic la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6)
- dacă sunteți gravidă
- dacă intenționați să rămâneți gravidă
- dacă alăptați
- dacă aveți leziuni de SK apropiate de alte părți de piele bolnavă.

Aveți grijă deosebită cu Panretin

- Panretin nu este aprobat pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.
- Nu aplicați gelul pe sau aproape de părți corporale sensibile, cum ar fi ochii, nările, gura, buzele, vaginul, vârful penisului, rectul sau anusul.
- Nu aplicați gel pe pielea sănătoasă din jurul leziunii cu SK. Panretin poate cauza iritație sau roșeață nedorită pe pielea sănătoasă.

- Nu utilizați produse de alungare a insectelor care conțin DEET (*N,N*-dietil-*m*-toluamidă) sau alte produse care conțin DEET în timp ce utilizați Panretin.
- Evitați expunerea prelungită la soare sau la alte surse de ultraviolete (solar, etc.) a suprafeței tratate.
- În scopul prevenirii uscăciunii excesive și a mâncărimei, poate fi utilizat ulei mineral între aplicațiile de Panretin. Cu toate acestea, uleiul mineral nu trebuie aplicat cu cel puțin două ore înainte sau după aplicarea de Panretin.
- Femei cu potențial fertil trebuie să recurgă la o metodă eficientă de contracepție în timpul utilizării gelului Panretin, și timp de o lună după terminarea tratamentului.

Panretin împreună cu alte medicamente

Pe leziunile de SK supuse tratamentului, evitați utilizarea altor produse cum ar fi cele pentru alungarea insectelor, pe care le aplicați pe piele.

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Panretin împreună cu alimente și băuturi

Este recomandabil să nu consumați mai multă vitamina A prin alimente, decât vă recomandă medicul dumneavoastră.

Sarcina

NU utilizați Panretin dacă sunteți gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă. Medicul dumneavoastră vă poate furniza informații suplimentare.

Alăptarea

Nu alăptați sugarii în timpul folosirii gelului Panretin. Trebuie evitat contactul dermic al locurilor aplicării recente a gelului Panretin cu pielea nou-născutului.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este puțin probabil ca Panretin să influențeze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

3. Cum să utilizați Panretin

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

La prima deschidere, utilizați partea cu țeapă a capacului pentru a perfora sigiliul metalic de siguranță.

Cum să utilizați Panretin: pentru uz cutanat (doar pe piele)

Aplicați Panretin de două ori pe zi pentru început, o dată dimineața și o dată seara. După aceasta, în funcție de răspunsul sarcomului și eventualele efecte secundare, medicul dumneavoastră va decide cât de frecvent trebuie să aplicați gelul.

Aplicați Panretin pe leziunile dvs. de SK cu un deget curat. Puneți un start gros de gel pe toată suprafața fiecărei leziuni care doriți s-o tratați. Nu este necesară masarea gelului în leziune. Trebuie să evitați aplicarea gelului pe pielea sănătoasă din jurul leziunii. Aplicând cu grijă gelul doar în zona leziunii de SK, veți reduce la minim orice iritație sau roșeață care ar putea apărea. În urma aplicării adecvate, la terminarea operației va mai rămâne vizibil ceva gel pe suprafața leziunii.

- Imediat după aplicare, cu un șervețel ștergeți degetul(e) folosit(e) la aplicare și orice porțiune de piele sănătoasă eventual atinsă. Spălați-vă pe mâini cu apă și săpun, și ștergeți pielea sănătoasă atinsă cu gel.
- Înainte de acoperirea cu îmbrăcăminte lejeră, gelul trebuie lăsat să se usuce timp de 3-5 minute. Nu acoperiți leziunile tratate cu bandaje sau alte materiale.
- La baie sau duș se recomandă un săpun fin.

- Dacă aveți impresia că efectul gelului Panretin este prea puternic sau prea slab, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Trebuie evitat dușul, baia sau înotul pentru cel puțin 3 ore după aplicarea tratamentului.
- Evitați scărpinarea zonelor tratate.
- Panretin conține alcool, păstrați-l departe de flacăra liberă.

Medicul vă va specifica durata tratamentului.

- Nu fiți descurajat(ă) dacă nu constatați ameliorare imediată.
- Poate dura până la 12 săptămâni până când ameliorarea devine vizibilă.
- Nu întrerupeți tratamentul de la primele semne de ameliorare.
- Dacă prezentați reacții adverse pe piele, poate fi necesară reducerea aplicărilor zilnice sau oprirea pentru un timp a tratamentului cu Panretin. Este important să vă consultați cu medicul care vă va sfătui ce să faceți.

Dacă utilizați mai mult Panretin decât trebuie

Nu există experiență cu privire la supradozajul gelului Panretin.

Dacă uitați să luați Panretin

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Aplicați doza următoare la timpul convenit.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, Panretin poate avea reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Efectele adverse apar cel mai probabil la locul aplicării gelului Panretin și încep tipic cu roșeață. Prin aplicarea continuă a gelului Panretin, roșeața și iritația se poate amplifica și poate apărea umflătură la locul aplicării. Dacă efectele secundare devin prea neplăcute, cu roșeață și iritație intensă, erupții cutanate, umflături sau dureri, trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră pentru a vă regla doza de tratament. Cei mai mulți pacienți pot continua folosirea gelului Panretin prin schimbarea numărului de aplicații zilnice. Uneori este necesară întreruperea tratamentului, medicul vă va informa despre acest aspect.

Au fost observate următoarele efecte secundare pe piele, acolo unde a fost aplicat Panretin:

Foarte frecvente (pot apărea la mai mult de 1 din 10 pacienți tratați):

Erupții cutanate, cojire, iritație, roșeață
Crăpături, cruste, scurgeri, supurări
Dureri, arsuri, sensibilizare
Mâncărime

Frecvente (pot apărea la mai puțin de 1 din 10 pacienți, dar la mai mult de 1 din 100 pacienții tratați):

Formare de solzi, cojire, uscăciunea pielii
Umflătură, inflamație
Înțepături, mâncărimi
Sângerări
Decolorarea pielii
Ulcere cutanate

Mai puțin frecvente (pot apărea la mai puțin de 1 din 100, dar la mai mult de 1 din 1000 pacienții tratați):

Infecție
Reacții alergice

Umflarea ganglionilor limfatici
Piele palidă

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Panretin

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați după data de expirare înscrisă pe capătul tubului.

A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

A se ține ambalajul primar bine închis. După fiecare utilizare, folosiți capacul pentru a închide bine tubul.

După deschidere, a se utiliza în decurs de 90 de zile.

Deschizătura tubului de Panretin gel este acoperită cu un sigiliu metalic de siguranță. Dacă acest sigiliu a fost găurit sau nu este vizibil la prima deschidere a ambalajului, **NU UTILIZAȚI** și returnați produsul la farmacie.

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Panretin

- Substanța activă este alitretinoina. Un g de gel conține 1 mg de alitretinoină.
- Celelalte componente sunt etanol, macrogol 400, hidroxipropil celuloză, și butilhidroxi toluen.

Cum arată Panretin și conținutul ambalajului

Panretin este un gel galben, transparent. Acesta este livrat în tuburi de 60 g din aluminiu căptușit cu epoxi, pentru mai multe utilizări.

Fiecare cutie conține un tub de gel.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Eisai Manufacturing Limited
Mosquito Way
Hatfield

Hertfordshire
AL10 9SN
Marea Britanie

Sau

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

Hrvatska

Eisai GmbH

Tel: + 49 (0) 69 66 58 50

(Njemačka)

Ireland

Eisai GmbH

Tel: + 49 (0) 69 66 58 50

(Germany)

Ísland

Eisai AB

Sími: + 46 (0)8 501 01 600

(Svíþjóð)

Italia

Eisai S.r.l.

Tel: + 39 02 5181401

Κύπρος

Eisai GmbH

Tel: + 49 (0) 69 66 58 50

(Γερμανία)

Latvija

Eisai GmbH

Tel: + 49 (0) 69 66 58 50

(Vācija)

România

Eisai GmbH

Tel: + 49 (0) 69 66 58 50

(Germania)

Slovenija

Eisai GmbH

Tel: + 49 (0) 69 66 58 50

(Nemčija)

Slovenská republika

Eisai GesmbH organizační složka

Tel.: + 420 242 485 839

(Česká republika)

Suomi/Finland

Eisai AB

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

(Ruotsi)

Sverige

Eisai AB

Tel: + 46 (0) 8 501 01 600

United Kingdom

Eisai Europe Ltd.

Tel: + 44 (0)208 600 1400

Acest prospect a fost aprobat în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>