

BILAGA I
PRODUKTRESUME

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Panretin 0,1 % gel

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Gel

Gel, klar, gul

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Panretin gel är indicerad för topisk behandling av kutana lesioner hos patienter med AIDS-relaterat Kaposi sarkom (KS) när:

- lesionerna inte är ulcerösa eller lymfödematösa
- behandling av visceral KS inte erfordras
- lesionerna inte svarar på systemisk antiretroviral terapi
- strålbehandling eller kemoterapi är olämpligt

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Behandling med Panretin får endast initieras och upprätthållas av specialtläkare med erfarenhet av att behandla patienter med Kaposi sarkom.

Män

Patienten ska stryka på Panretin på kutana KS-lesioner och använda tillräckligt med gel för att täcka varje lesion med ett generöst lager.

Appliceringsfrekvens

Patienten ska initialt stryka på Panretin två gånger dagligen på kutana KS-lesioner.

Appliceringsfrekvensen kan ökas stegvis till tre eller fyra gånger dagligen beroende på individuell lesionstolerans, och med minst två veckor mellan dosökningarna. Appliceringsfrekvensen ska justeras för varje lesion för sig. Om toxicitet skulle uppstå på applikationsstället, kan frekvensen reduceras så som beskrivs nedan. Det finns inga uppgifter om effekt av Panretin som appliceras mer sällan än två gånger per dag.

Lokal hudirritation kan graderas i enlighet med femstegsskalan som visas i Tabell 1. Riktlinjer för behandlingsjusteringar som erfordras på grund av lokal behandlingsrelaterad hudtoxicitet specificeras i Tabell 2.

Tabell 1 Gradering av lokal hudirritation

GRAD	FASTSTÄLLDA KLINISKA TECKEN
0 = Ingen reaktion	Inga
1 = Mild	Tydlig skär till röd färg
2 = Måttlig	Ökad rodnad, eventuellt ödem
3 = Allvarlig	Mycket röd, med ödem, med eller utan vesikelbildning
4 = Mycket allvarlig	Mörkröd, svullnad och ödem med eller utan tecken på bullae och nekros

Tabell 2 Justeringsriktlinjer för behandlingsbegränsande toxicitet

LOKAL HUDIRRITATION (Graderad enligt tabell 1)	BEHANDLINGSJUSTERINGAR
Grad 0, 1 eller 2	Ingen åtgärd krävs utöver fortsatt övervakning.
Grad 3	Behandlingsfrekvensen för den aktuella lesionen ska minskas eller upphöra. När hudirritationen förbättras till grad 0 eller 1, kan behandlingen återupptas två gånger dagligen med ökning varannan vecka om det tolereras.
Grad 4	Som för grad 3-irritation. Behandlingen ska dock inte återupptas om grad 4-toxicitet uppträdde vid en lägre appliceringsfrekvens än två gånger dagligen.

Appliceringens varaktighet

Panretin rekommenderas att appliceras på lesioner under en initialperiod av upp till 12 veckor. Behandlingen av lesioner som inte har uppvisat någon minskning i utbredning och/eller höjd efter vecka 12 ska avbrytas.

För de lesioner som uppvisat en minskning i höjd och/eller utbredning efter vecka 12, kan appliceringen fortsätta förutsatt att det sker en kontinuerlig förbättring eller åtminstone att responsen upprätthålls och att produkten fortfarande tolereras.

Behandlingen av en lesion som helt har gått tillbaka enligt klinisk bedömning ska avbrytas.

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

Patienten bör tvätta händerna före och efter appliceringen; det är inte nödvändigt att använda handskar.

Gelen måste få torka i tre till fem minuter innan den täcks över med kläder. Ocklusivförband ska undvikas.

Försiktighet bör iaktas så att ingen gel stryks på normal hud runt lesionerna.

Gel får inte appliceras på eller i närheten av ögonen eller mukösa kroppsytor. Man bör undvika att duscha eller bada i minst tre timmar efter en applicering.

Kvinnor

Säkerhet och effekt hos kvinnor har inte kunnat fastställas på grund av brist på kliniska uppgifter. AIDS-relaterat Kaposi sarkom är sällsynt hos kvinnor.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Panretin gel hos barn under 18 år har inte fastställts.

Inga data finns tillgängliga.

Panretin har inte godkänts för användning till barn och ungdomar under 18 år.

Äldre män

Det finns inga specifika rekommendationer för användning till äldre män (över 65 år). AIDS-relaterat Kaposi sarkom är sällsynt hos denna population.

Patienter med njur- eller leverfunktionsnedsättning

Det finns inga data om användningen av Panretin gel till patienter med njurinsufficiens eller leversjukdom. Farmakokinetiska studier visar att detektionsomfånget och frekvensen av kvantifierbara plasmakoncentrationer av 9-cis-retinsyra hos patienter med KS efter appliceringen av läkemedlet var jämförbara med detektionsomfånget och frekvensen av kvantifierbara plasmakoncentrationer av cirkulerande, naturligt förekommande 9-cis-retinsyra hos obehandlade individer (se avsnitt 5.2). På en

teoretisk bas behövs ingen dosjustering hos patienter med njurinsufficiens eller leversjukdom, men dessa patienter måste övervakas noga och behandlingsfrekvensen ska reduceras eller behandlingen upphöra om de får biverkningar.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot retinoider i allmänhet, mot den aktiva substansen alitretinoin eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Graviditet och amning (se avsnitt 4.6).
- Kvinnor som planerar att bli gravida.
- Behandling av KS-lesioner som befinner sig nära andra hudstörningar.

4.4 Varningar och försiktighet

Retinoider som grupp har associerats med fotosensitivitet. Det finns inga rapporter om fotosensitivitet associerad med användningen av Panretin gel i de kliniska studierna. Patienter måste dock varnas så att de minimerar exponeringen av behandlade områden för solljus eller annat ultraviolett (UV) ljus (se avsnitt 5.3).

Det rekommenderas att det dagliga kostintaget av A-vitamin inte ska överstiga värdet för rekommenderat intag.

Alitretinoin kan ge fosterskador. Kvinnor i fertil ålder måste använda ett pålitligt preventivmedel under behandlingen med Panretin gel (se avsnitt 4.6) och fram till en månad efter det att behandlingen upphört.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Andra topikala medel bör undvikas på KS-lesioner behandlade med Panretin. Mineralolja kan användas mellan appliceringarna av Panretin för att förebygga mycket svår hudtorrhet eller klåda. Mineralolja ska dock inte appliceras förrän minst två timmar före eller efter appliceringen av Panretin.

Panretin gel bör inte appliceras samtidigt med produkter som innehåller *N,N*-dietylmetatoluamid (DEET), en vanlig komponent i insektsmiddel. Djurtoxikologiska studier visade ökad DEET-toxicitet när DEET ingick som en beståndsdel.

Detektionsomfånget och frekvensen av kvantifierbara plasmakoncentrationer av 9-*cis*-retinsyra hos patienter med KS som applicerade läkemedlet på upp till 64 lesioner var jämförbara med respektive värden hos obehandlade patienter. Därför är potentialen låg för läkemedelsinteraktioner med systemiska medel.

I de vehikelkontrollerade studierna sågs inga kliniska tecken på läkemedelsinteraktioner med systemiska antiretrovirala medel, inklusive proteashämmare; makrolidantibiotika och azolantimykotika. Inga data finns tillgängliga, men det är möjligt att samadministrering med läkemedel som inducerar CYP-isozymer kan reducera cirkulationsnivåerna av alitretinoin, med en eventuell negativ effekt på verkningsgraden av Panretin gel.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Kvinnor i fertil ålder ska använda effektiv preventivmetod under och upp till en månad efter avslutad behandling.

Män som använder Panretin ska vidta åtgärder för att säkerställa att kvinnliga partner inte blir gravida.

Graviditet

Oralt administrerade retinoider har förknippats med medfödda missbildningar. Vid användning enligt förskrivningsinformationen förväntas att topikalt administrerade retinoider resultera i låg systemisk exponering på grund av minimal absorption genom huden. Det skulle dock kunna finnas individuella faktorer (t.ex. skadad hudbarriär, överdriven användning) som bidrar till en ökad systemisk exponering.

Hos kaniner visade sig alitretinoin vara teratogent vid en dos som resulterade i plasmakoncentrationer omkring 60 gånger den högsta observerade plasmakoncentrationen hos manliga patienter med KS efter lokal applicering av gelen. För närvarande är det dock osäkert i vilken utsträckning lokal behandling med Panretin gel skulle öka plasmakoncentrationerna av 9-*cis*-retinsyra hos kvinnor med KS över de naturligt förekommande nivåerna. Panretin är därför kontraindicerad (se avsnitt 4.3) vid graviditet eller hos kvinnor som planerar att bli gravida. Om produkten används under graviditet, eller om patienten blir gravid under tiden hon tar detta läkemedel, ska behandlingen avbrytas.

Amning

Det är inte känt om läkemedlet utsöndras i bröstmjolk. Baserat på de plasmakoncentrationer som observerats hos patienter, innebär mjölkkoncentrationer av 9-*cis*-retinsyra troligen en låg risk för spädbarnet. På grund av potentialen för oönskade effekter av Panretin gel hos spädbarn som ammas, bör mödrar avbryta amningen före användandet av läkemedlet och inte påbörja amning medan de använder läkemedlet.

Försiktighet måste iakttas så att inte spädbarnet får hudkontakt med områden där Panretin nyligen har applicerats. Det rekommenderas att HIV-smittade mödrar avstår från att amma sina barn för att utesluta risken för att viruset överförs.

Fertilitet

Inga specifika studier av fertilitet hos män och kvinnor har utförts. Alitretinoin är emellertid teratogent och både män och kvinnor ska därför använda effektiva preventivmetoder för att undvika graviditet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Panretin gel används på huden och det är osannolikt att det skulle påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningar associerade med användningen av Panretin gel vid AIDS-relaterad KS uppträdde nästan uteslutande på appliceringsstället. Hudtoxiciteten börjar typiskt som erytem; i takt med fortsatt applicering av Panretin gel kan erytemet öka och ödem kan utvecklas. Hudtoxicitet kan begränsa behandlingen, med intensivt erytem, ödem och blåsbildning. Vid applicering av Panretin gel fick 69,1% av patienterna läkemedelsbiverkningar på appliceringsstället.

Tabell 3 visar läkemedelsrelaterade reaktioner på appliceringsstället som rapporterades under kliniska studier på patienter med KS. Biverkningsfrekvensen klassificerades som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$) och mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$). Biverkningarna inkluderar ordagranna termer inom parentes.

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 3 Biverkningar som rapporterats i patienter i kliniska prövningar

Organsystem (MedDRA-terminologi)	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
Blodet och lymfsystemet			Lymfadenopati
Centrala och perifera nervsystemet		Parestesi (stickning, krypning)	
Blodkärll		Hemorragi (blödning i eller runt lesioner), ödem (ödem, svullnad, inflammation), perifera ödem	Flebit, vaskulära störningar
Hud och subkutan vävnad	Hudstörning (sprickor, sårskorpa, skorpbildning, exkoriation, dränering, vätskning), utslag (erytem, rodnad, fjällning, irritation, dermatit), pruritus (klåda, pruritus)	Hudsår, serös dränering, exfoliativ dermatit (flagning, fjällning, deskvamation, exfoliation), hudmissfärgning (brun missfärgning, omgivande hyperpigmentering, blek hud), torr hud	Cellulit, utslag med stora och små hudblåsor, makulöppulöst utslag, allergisk reaktion
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Smärta (brännande känsla, smärta, ömhet)		Infektion, inklusive bakteriell infektion

Säkerheten av Panretin gel har bedömts i kliniska studier på mer än 469 patienter med AIDS-relaterat Kaposis sarkom, av vilka 439 behandlades med en auroretinoinkoncentration på 0,1 %.

Incidensen av läkemedelsrelaterade hudstörningar, hudsår, smärta och utslag föreföll vara större hos patienter som applicerade Panretin gel fyra gånger dagligen än hos de som applicerade det mindre ofta. Incidensen av andra lika vanliga läkemedelsrelaterade biverkningar som t.ex. pruritus, ödem, exfoliativ dermatit och torr hud föreföll dock inte öka som en funktion av appliceringsfrekvensen.

Incidensen av lindriga/måttliga utslag (alla förekomster oavsett kausalitet) var lägre hos patienter som behandlats i mindre än 16 veckor än för dem som behandlats i 16 veckor eller mer (lindriga, 33 % mot 63 %; måttliga, 29 % mot 43 %). Incidensen av allvarliga hudutslag var oberoende av behandlingens längd (10 % i båda fallen).

Lokal hudtoxicitet associerad med Panretin gel-behandling försvann i allmänhet vid behandlingsjustering eller behandlingsavbrott (se avsnitt 4.2.)

Endast två allvarliga biverkningsreaktioner rapporterades (sepsis och cellulit hos samma patient).

De biverkningar som iakttagits i samband med Panretin gel liknar de som iakttagits för andra lokala retinoider. Det är osannolikt att de oönskade systemiska biverkningar som associeras med orala retinoider observeras vid användning av Panretin gel eftersom omfånget och frekvensen av kvantifierbara plasmanivåkoncentrationer av 9-*cis*-retinsyra efter applicering av läkemedlet var jämförbara med omfånget och frekvensen av kvantifierbara plasmakoncentrationer av cirkulerande, naturligt förekommande 9-*cis*-retinsyra hos obehandlade individer.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkännts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats.

Systemisk toxicitet efter akut överdosering med topisk applicering av Panretin gel är osannolik.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: andra antineoplastiska agenter, ATC-kod: LO1XX22

Trots att den molekylära verkan av alitretinoin anses förmedlas genom interaktion med de retinoida receptorerna, är läkemedlets exakta verkningmekanism okänd vid topikal behandling av kutana lesioner av AIDS-relaterad KS. Alitretinoin (9-*cis*-retinsyra), ett naturligt förekommande endogent hormon relaterat till A-vitamin, binds till och aktiverar alla kända intracellulära retinoida receptorsubtyper (RAR α , RAR β , RAR γ , RXR α , RXR β , RXR γ). När de väl aktiverats, fungerar dessa receptorer som ligandberoende transkriptionsfaktorer som reglerar expressionen av specifika gener. Regleringen av genexpression via alitretinoin kontrollerar cellulär differentieringsprocess och proliferation i både normala och neoplastiska celler. Effekten av Panretin gel i behandling av KS-lesioner kan vara relaterad till alitretinoinns uppvisade förmåga att hämma *in vitro*-tillväxten av KS-celler.

Panretin gel kan endast förväntas ha lokala terapeutiska effekter och påverkar inte prevention eller behandling av visceral KS.

Data för Panretin gel vid behandling av (index) kutana KS-lesioner baseras på två kontrollerade, multicenter, randomiserade, dubbelblinda parallella grupps fas III-studier (tabell 4). Patienternas responsfrekvens utvärderades med hjälp av AIDS Clinical Trials Group (ACTG)-kriterier för lesionsrespons vid KS. Studie 1 inkluderade en öppen fas, i vilken patienterna själva ansökte om att delta. Studie 2 följdes av en öppen studie (Studie 2a), som endast innehöll patienter som valt att fortsätta från Studie 2.

Tabell 4 Bäst respons i enlighet med ACTG-kriterier för vehikelkontrollerad fas

	Studie 1 (TID, QID) ¹		Studie 2 (BD) ²	
	Panretin N= 134	Vehikel N=134	Panretin N=62	Vehikel N=72
Klinisk total respons (CCR) %	0,7	0,0	1,6	0,0
Partiell respons (PR) %	34,3	17,9	35,5	6,9
Stabil sjukdom %	50,0	59,0	43,5	58,3
Progressiv sjukdom %	14,9	23,1	19,4	34,7
Overall response %	35,1	17,9 p=0,002	37,1	6,9 p= 0,00003

1. Specificerad dosregim innebar applicering tre gånger dagligen (TID) vilket ökades till fyra gånger dagligen (QID) efter två veckor, med nedåtjusteringar vid toxicitet.
2. Specificerad dosregim innebar applicering endast två gånger dagligen (BD), med nedåtjusteringar vid toxicitet.

I den öppna fasen i Studie 1 (N = 184) ökade overall response till 66,7 %. I Studie 2a (N = 99), ökade overall response till 56,1 %.

Av de 110 patienter som svarade på behandling in studie 1, återföll 36 (33 %) under det att alla utom 4 stod på aktiv behandling.

Responsfrekvenserna analyserades både med patienten som analysenhet och med lesionen som analysenhet. Tabell 5 ger de individuella lesionsresponsfrekvenserna för patienter som behandlats med Panretin gel i fas III-studierna.

Tabell 5 Index/indikatorlesion¹ med respons hos patienter under de första 12 veckorna som studerades i initial blind fas

Antal reagerande lesioner ^{2,3}	Patienter med givet antal index/indikatorlesioner med respons (CCR eller PR)			
	Studie 1		Studie 2	
	Panretin (N=134)	Vehikel (N=134)	Panretin (N=62)	Vehikel (N=72)
	N % ⁴	N % ⁴	N % ⁴	N % ⁴
Minst en	73 (54,5 %)	42 (31,3 %)	33 (53,2 %)	21 (29,2 %)
Minst fyra	27 (20,1 %)	8 (6,0 %)	8 (12,9 %)	2 (2,8 %)

1. Studie 1, 6 indexlesioner; Studie 2, upp till 8 indexlesioner
2. Varje indexlesion bedömdes individuellt avseende respons.
3. Lesioner med respons under de första 12 veckorna av studien, initial blind fas, bekräftade över minst fyra studieveckor (responsbekräftelse kan ha inträffat efter 12 veckor för vissa lesioner i Studie 1).
4. Procenttal beräknade som antal patienter med reagerande lesioner delat med det totala antalet patienter i den initiala blinda fasen.

I en prövning utvecklade 29 % av de lesioner som hade nått en partiell respons (PR), men inte uppnått kliniskt total respons (Clinical Complete Response, CCR) inom de första 12 behandlingsveckorna, en CCR under fortsatt behandling utöver 12 veckor. Den tid som beräknades för att lesioner med en partiell respons (PR) senare skulle uppnå en klinisk total respons (CCR) var 168 dagar. Det rekommenderas att Panretin gel appliceras under en initial behandlingsperiod på upp till 12 veckor. I lesioner som har svarat på behandling under den tiden, kan applicering fortsätta förutsatt att responsen förbättras eller upprätthålls och att läkemedlet fortsätter att tolereras. Om en lesion ger total respons på behandlingen, ska fortsatt applicering av Panretin gel inte göras på den aktuella lesionen.

Det finns inga data om effekt av Panretin gel vid applicering på komplicerade lesioner (t.ex. då lymfödem föreligger).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Plasmakoncentrationer av 9-*cis*-retinsyra utvärderades under kliniska studier på patienter med kutana lesioner av AIDS-relaterad KS efter upprepad applicering flera gånger dagligen av Panretin gel i upp till 60 veckor. En undergrupp av dessa patienter följdes under behandling av upp till 64 lesioner (spridning 4-64, genomsnitt 11,5 lesioner) i upp till 44 veckor (spridning 2-44, genomsnitt 15 veckor). I den senare gruppen var spridning och frekvensen av kvantifierbara plasmakoncentrationer av 9-*cis*-retinsyra hos patienter med KS efter applicering av läkemedlet jämförbara med spridningen och frekvensen av kvantifierbara plasmakoncentrationer av cirkulerande, naturligt förekommande 9-*cis*-retinsyra hos obehandlade individer.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxikologi

Tre doser av alitretinoin (0,01 %, 0,05 % eller 0,5 %) i en topikal gelsammansättning gavs till råttor under en 28-dagars hudtoxikologisk studie. Observerade effekter vid appliceringsstället inkluderade erytem, epidermisk förtjockning, fjällning och upplösning av stratum corneum. Kliniska patologiska utvärderingar visade signifikanta öknings i absoluta polymorfonukleära leukocyträkningar, monocyträkningar och monocytprocenttal samt minskningar i procent av lymfocytdifferentialräkningar dag 29 hos råttor behandlade med alitretinoin gel 0,5 %. Kliniska

kemiska utvärderingar visade biologiskt relevanta signifikanta ökningarna i BUN-medelvärde och alkaliska fosfatvärdena hos honor efter 28 dagars behandling. Serum-LDL hade ökat både hos han- och hongrupperna vid dag 29. Det fanns inga biologiskt relevanta hematologiska differenser eller differenser i blodstatus efter 14-dagarsperioden. Observerade ökningarna i genomsnittliga heart-to-final kroppsviktsskillnader tillskrevs främst skillnaden i de terminala kroppsviktsskillnaderna. Efter behandling med alitretinoin gel 0,5 % var de genomsnittliga plasmakoncentrationerna hos honråttor generellt sett under den lägre gränsen för kvantifiering (5 nMol) och genomsnittliga plasmakoncentrationerna hos hanråttorna var cirka 200 nMol. I motsats till dessa fynd hos råttor översteg aldrig plasmakoncentrationerna av 9-*cis*-retinsyra hos patienter med KS som applicerade Panretin gel 0,638 ng/ml (2,13 nMol). Denna nivå är cirka 1/100 av den genomsnittliga koncentrationen som uppmätts hos hanråttor.

Genotoxicitet

Alitretinoin studerades för genotoxisk potential med hjälp av Ames test, *in vivo* mikronukleär analys på möss, kromosomavvikelsestest hos mänskliga lymfocyter, samt CHO cellmutationstest. Läkemedlet var inte genotoxiskt.

Karcinogenes, mutagenes, fertilitetsnedsättning

Inga studier har utförts för att avgöra den karcinogena potentialen för alitretinoin. Den mutagena potentialen har dock utvärderats, och alitretinoin har testats negativ i Ames test, mikronukleär *in vivo*-assay på möss, kromosomavvikelsestest hos mänskliga lymfocyter, samt CHO cellmutationstest.

Teratogenicitet

I en oral dosomfångsstudie på kaniner inducerade alitretinoin kraftiga missbildningar vid en dos 35 gånger den topikala dosen till människa. Denna dos resulterade hos kaniner i plasmakoncentrationer mer än 60 gånger högre än den högsta observerade plasmakoncentrationen hos patienter med KS efter lokal applicering av Panretin gel. Inga kraftiga missbildningar observerades efter oral administrering till kaniner av doser 12 gånger den humana topiska dosen (som resulterade i plasmakoncentrationer 60 gånger den högsta observerade plasmakoncentrationen hos patienter med KS efter lokal applicering av gelen). En ökad frekvens av sammanväxta sternbrae (segment av primordially sternum) observerades dock.

Fototoxicitet

Fototoxicitetspotentialen för alitretinoin bedömdes med utgångspunkt i dess kemiska egenskaper och data från ett batteri av *in vitro*-tester. Resultaten antyder att alitretinoin absorberar ljus inom UV-området och är föremål för ljusnedbrytning i förhållande till andra isomerer (företrädesvis all-*trans*-retinsyra). Alitretinoin visade sig ha en svag potential för att vara fotoirritant baserat på histidin- och fotoproteinbindning. I cellbaserade *in vitro*-analyser visade alitretinoin svag fototoxisk potential.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Etanol
Makrogol 400
Hydroxipropylcellulosa
Butylhydroxitoluen

6.2. Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel. Användning av andra topiska produkter på behandlade KS-lesioner ska undvikas. Panretin gel ska inte användas samtidigt med produkter som innehåller DEET.

6.3 Hållbarhet

I öppnad förpackning: 3 år

Under användning: 90 dagar. Eventuell kvarstående tub ska kasseras 90 dagar efter första öppnande.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Tillslut förpackningen väl.

Efter det att tuben öppnats för applicering, ska locket sättas på igen och skruvas åt hårt för att ge en lufttät försegling. Öppnade tuber med Panretin gel ska förvaras vid högst 25 °C och skyddas mot exponering för starkt ljus och värme (t.ex. direkt solljus).

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Panretin gel levereras i en 60 g epoxifodrad aluminiumtub för flergångsanvändning. Varje kartong innehåller en geltub.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

Panretin gel innehåller alkohol, håll det på avstånd från öppen låga.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Eisai GmbH

Lyoner Straße 36

60528 Frankfurt am Main

Tyskland

E-mail: medinfo_de@eisai.net

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/00/149/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 11 oktober 2000

Datum för den senaste förnyelsen: 27 september 2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligareinformation om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.

BILAGA II

- A. INNEHAVARE AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**
- C. SÄRSKILDA VILLKOR SOM SKALL UPPFYLLAS AV INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

A INNEHAVARE AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

Eller

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Tyskland

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

B VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

- **VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE FÖRORDNANDE OCH ANVÄNDNING SOM ÅLAGTS INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

- **VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

Ej relevant.

- **ÖVRIGA VILLKOR**

Ej relevant

C. SÄRSKILDA VILLKOR SOM SKALL UPPFYLLAS AV INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

Ej relevant.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

A. MÄRKNING

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ
INNERFÖRPACKNINGEN**

TEXT PÅ YTTERKARTONG OCH PÅ TUBS ETIKETT

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Panretin gel 0,1 %
alitretinoin

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

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

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även etanol, makrogol 400, hydroxipropylcellulosa, butylhydroxitoluen.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Gel, 60 g

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För användning på huden.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Får ej appliceras i ögonen eller på slemhinnor.
Innehåller alkohol, håll det på avstånd från öppen låga.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Tillslut förpackningen väl.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/00/149/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Sats

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Panretin gel 0,1 %

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

B. BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Bipacksedel: Information till användaren

Panretin 0,1 % gel alitretinoin

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Get det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Panretin är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Panretin
3. Hur du använder Panretin
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Panretin ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Panretin är och vad det används för

Panretin tillhör en grupp läkemedel som är relaterade till A-vitamin och som kallas retinoider.

Panretin används till patienter med AIDS-relaterat Kaposi sarkom (KS) och är endast avsett för behandling av KS-lesioner:

- som endast finns på huden
- som inte har svarat på din HIV-behandling
- där huden eller lesionen inte har brustit
- där den omgivande huden inte är svullen
- eller om din läkare anser att annan behandling inte är lämplig för dig.

Panretin behandlar inte KS inuti kroppen.

2. Vad du behöver veta innan du använder Panretin

Använd inte Panretin

- om du är allergisk mot alitretinoin eller mot liknande läkemedel som innehåller retinoider
- om du är allergisk mot något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du är gravid
- om du planerar att bli gravid
- om du ammar
- på KS-lesioner som ligger nära någon annan hudåkomma

Var särskilt försiktig med Panretin

- Panretin har inte godkänts för användning till barn och ungdomar under 18 år.
- Applicera inte gelen på eller i närheten av känsliga kroppsdelar, t.ex. ögon, näsborrar, mun, läppar, vagina, penistopp, ändtarm eller ändtarmsmyningen.
- Applicera inte gelen på frisk hud runt en KS-lesion. Panretin kan orsaka oönskad irritation eller rodnad på frisk hud.
- Använd inte insektsmedel som innehåller DEET (*N,N*-dietylmetatoluamid) eller andra produkter som innehåller DEET medan du använder Panretin.

- Undvik långvarig exponering av det behandlade området för solljus eller annat ultraviolettt (UV) ljus (t.ex. solarielampor).
- Mineralolja kan användas mellan appliceringarna av Panretin för att förhindra att huden blir väldigt torr och kliar. Mineralolja får dock inte appliceras förrän minst två timmar före eller efter appliceringen av Panretin.
- Kvinnor i fertil ålder måste använda ett effektivt preventivmedel under användningen av Panretin och under en månad efter behandlingens slut.

Andra läkemedel och Panretin

Använd inte andra produkter på behandlade KS-lesioner, t.ex. insektsmedel som används på huden.

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana.

Panretin med mat och dryck

Det rekommenderas att du inte äter mer A-vitamin än den mängd din läkare angivit.

Graviditet

Använd INTE Panretin om du är gravid eller planerar att bli gravid. Din läkare kan ge dig mer information.

Amning

Amma inte ditt barn medan du använder Panretin. Var försiktig så att barnet inte kommer i kontakt med områden av din hud som nyligen behandlats med Panretin.

Körförmåga och användning av maskiner

Det är osannolikt att Panretin påverkar din förmåga att köra bil eller använda maskiner.

3. Hur du använder Panretin

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Vid den första öppningen ska den spetsiga delen av skruvlocket användas för att sticka hål på säkerhetsförseglingen av metall.

Hur man applicerar Panretin: Endast för kutan användning (på huden)

Applicera Panretin två gånger dagligen till att börja med, en gång på morgonen och en gång på kvällen. Därefter avgör din läkare hur ofta du ska applicera gelen beroende på hur din KS svarar på behandlingen och eventuella biverkningar.

Stryk på Panretin på dina KS-lesioner med hjälp av ett rent finger. Stryk på ett generöst lager med gel över hela ytan på varje lesion som du ska behandla. Du behöver inte gnida in gelen i lesionen. Du måste undvika att applicera gelen på den friska huden runt lesionen. Om du är noga med att bara stryka på gel på själva KS-lesionen hjälper det till att minska eventuell irritation eller rodnad som kan uppstå. Korrekt applicering medför att en del gel lämnas kvar synligt på lesionens yta när du är färdig.

- Omedelbart efter appliceringen ska du med en pappersservett torka av det finger (fingrar) du använt för att stryka på gelen och eventuell frisk hud som kommit i kontakt med gelen. Tvätta händerna med tvål och vatten och torka av den friska hud som kommit i kontakt med gelen.
- Låt gelen torka i tre till fem minuter innan du täcker över det behandlade området med löst sittande kläder. De behandlade lesionerna får inte täckas med bandage eller annat material.
- Använd en mild tvål när du badar eller duschar.
- Om du tror att effekten av Panretin är för stark eller för svag, vänd dig till din läkare eller farmaceut.
- Undvik att duscha, bada eller simma i minst tre timmar efter appliceringen.

- Undvik att klia på de behandlade områdena.
- Panretin innehåller alkohol. Håll det på avstånd från öppen låga.

Din läkare kommer att informera dig om hur länge behandlingen ska pågå.

- Bli inte besviken om du inte märker någon omedelbar förbättring.
- Det kan ta upp till 12 veckor innan någon förbättring visar sig.
- Upphör inte med behandlingen vid det första tecknet på förbättring.
- Du kan behöva reducera antalet dagliga applikationer, eller sluta använda Panretin för en kort period om du utvecklar oönskade hud effekter. Det är viktigt att du rådfrågar din läkare, som kommer att tala om för dig vad du ska göra.

Om du har använt för stor mängd av Panretin

Det finns inga erfarenheter av överdosering av Panretin.

Om du har glömt att använda Panretin

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos. Applicera nästa dos vid den vanliga tiden.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan Panretin orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Biverkningarna uppträder troligast vid det ställe där Panretin applicerades och börjar vanligen med rodnad. Vid fortsatt applicering av Panretin kan rodnaden och irritationen öka och svullnad kan utvecklas vid appliceringsstället. Om dina biverkningar blir alltför obehagliga, med intensiv rodnad och irritation, utslag, svullnad eller smärta, måste du be din läkare om råd när det gäller att justera behandlingsdosen. De flesta patienter kan fortsätta använda Panretin genom att ändra antalet gånger per dag som den appliceras. Ibland måste behandlingen avbrytas och din läkare talar i så fall om varför.

Följande biverkningar har noterats på huden där Panretin har applicerats:

Mycket vanliga (som kan förekomma hos fler än 1 patient av 10 behandlade):

Utslag, fjällning, irritation, rodnad
Sprickor, skorpbildning, dränering, vätskning
Smärta, brännande känsla, ömhet
Klåda

Vanliga (som kan förekomma hos färre än 1 av 10 men hos fler än 1 av 100 behandlade patienter):

Fjällning, flagnig, torr hud
Svullnad, inflammation
Stickande/krypande känsla
Blödning
Missfärgning av hud
Hudsår

Ovanliga (som kan förekomma hos färre än 1 av 100 men hos fler än 1 av 1 000 behandlade patienter):

Infektion
Allergisk reaktion
Svullna lymfkörtlar
Blek hud

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Panretin ska förvaras

Förvaras detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på tubens ände efter Utg.dat. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Tillslut förpackningen väl. Använd alltid skruvlocket för att stänga tuben ordentligt efter varje användning.

Efter öppnandet ska gelen användas inom 90 dagar.

Öppningen på tuben med Panretin gel är täckt med en säkerhetsförsegling av metall. Om det har gått håll på förseglingen eller om du inte kan se den när du första gången öppnar förpackningen, ANVÄND INTE produkten utan återlämna den till apoteket.

Medicinen ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man gör med mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är alitretinoin. 1 g gel innehåller 1 mg alitretinoin.
- Övriga innehållsämnen är etanol, makrogol 400, hydroxiipropylcellulosa och butylhydroxitoluen.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Panretin är en klar, gul gel. Den levereras i en 60 g epoxifodrad aluminiumtub för flergångsanvändning.

Varje kartong innehåller en geltub.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

Eisai Manufacturing Limited
Mosquito Way
Hatfield
Hertfordshire
AL10 9SN
Storbritannien

Eller

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Eisai SAS
Tél: + (33) 1 47 67 00 05

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Denna bipacksedel godkändes senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu/>.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning