

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

*Panretin Gel 0,1 %*

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 g Gel enthält 1 mg Alitretinoin (0,1 %).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Gel.  
Durchsichtiges gelbes Gel

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

*Panretin Gel* ist angezeigt für die topische Behandlung von Hautläsionen bei Patienten mit AIDS-bedingtem Kaposi-Sarkom (KS), wenn:

- die Läsionen nicht ulzeriert bzw. lymphödematös sind, und
- eine Behandlung viszeraler KS-Läsionen nicht erforderlich ist, und
- die Läsionen nicht auf eine systemische antiretrovirale Therapie ansprechen, und
- eine Radio- oder Chemotherapie nicht adäquat ist.

### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

#### Dosierung

Eine Therapie mit Panretin sollte nur von spezialisierten Ärzten, die mit KS-Patienten Erfahrung haben, eingeleitet und weiter geführt werden.

#### Männliche Patienten

Panretin ist von den Patienten auf die KS-Hautläsionen aufzutragen, und zwar so, dass jede Läsion mit reichlich Gel bedeckt wird.

#### Anwendungshäufigkeit

Zu Beginn sollten die Patienten Panretin zweimal pro Tag auf die KS-Hautläsionen auftragen. Die Anwendungshäufigkeit kann je nach der Verträglichkeit, die die einzelnen Läsionen zeigen, auf drei bis viermal pro Tag gesteigert werden, wobei zwischen den Dosissteigerungen eine Wartezeit von mindestens zwei Wochen einzuhalten ist. Die Anwendungshäufigkeit ist für jede einzelne Läsion festzulegen. Tritt eine lokale Hautreizung an der Anwendungsstelle auf, so kann die Anwendungshäufigkeit wie unten beschrieben reduziert werden. Es existieren keine Daten zur Wirksamkeit von Panretin, wenn es seltener als zweimal täglich aufgetragen wird.

Lokale Hautreizungen lassen sich entsprechend der fünfstufigen Skala in **Tabelle 1** einteilen. Richtlinien zur Änderung des Dosierungsschemas, wenn aufgrund der Behandlung eine lokale Hauttoxizität auftritt, sind in **Tabelle 2** angegeben.

Tabelle 1: Ausprägungen der lokalen Hautreizung

AUSPRÄGUNG	KLINISCHE SYMPTOME
0 = Keine Reaktion	Keine
1 = Leicht	Deutliche Rosa- bis Rotfärbung
2 = Mittelstark	Verstärkte Rötung, gegebenenfalls Ödem
3 = Stark	Starke Rötung, Ödem, mit oder ohne Blasenbildung
4 = Sehr stark	Tiefrot, Schwellungen und Ödem mit oder ohne Anzeichen von Blasenbildung und Nekrose

Tabelle 2: Richtlinien zur Anpassung des Dosierungsschemas, wenn eine die Behandlung einschränkende Toxizität auftritt

LOKALE HAUTREIZUNG (Ausprägungen siehe Tabelle 1)	ANPASSUNG DER BEHANDLUNG
Ausprägung 0, 1 oder 2	Außer laufender Beobachtung sind keine besonderen Maßnahmen erforderlich.
Ausprägung 3	Behandlungshäufigkeit der betreffenden Läsion sollte eingeschränkt oder die Behandlung dieser Läsion abgebrochen werden. Verbessert sich die Ausprägung der Hautreizung auf 0 oder 1, kann wieder mit der Behandlung zweimal pro Tag begonnen werden, und die Dosierung kann je nach Verträglichkeit alle zwei Wochen erhöht werden.
Ausprägung 4	Wie bei Hautreizung der Ausprägung 3. Trat jedoch die Toxizität mit Ausprägung 4 bei einer Anwendungshäufigkeit von zweimal pro Tag oder seltener auf, so sollte kein Neubeginn der Behandlung erfolgen.

#### Dauer der Anwendung

Es wird empfohlen, Panretin anfänglich bis zu 12 Wochen auf die Läsionen aufzutragen. Die Behandlung von Läsionen, bei denen nach der 12. Woche keine flächen- und/oder höhenmäßige Verringerung zu beobachten ist, ist abzubrechen.

Diejenigen Läsionen, die nach der 12. Woche höhen- und/oder flächenmäßig verringert sind, können weiter behandelt werden, vorausgesetzt, dass die Besserung fortschreitet oder zumindest die Läsion weiterhin anspricht und das Produkt weiterhin vertragen wird.

Die Behandlung einer Läsion, die nach klinischer Beurteilung vollständig zurückgegangen ist, ist zu beenden.

#### Vorsichtsmaßnahmen bei der Handhabung/vor der Anwendung des Arzneimittels

Vor und nach dem Auftragen sind die Hände zu waschen; das Tragen von Handschuhen ist nicht erforderlich.

Das Gel muss drei bis fünf Minuten trocknen, bevor es mit Kleidung bedeckt wird. Okklusivverbände sind zu vermeiden.

Ein Auftragen des Gels auf die die Läsionen umgebende normale Haut ist sorgfältig zu vermeiden.

Das Gel darf nicht auf die Augen, nahe den Augen oder den Schleimhäuten aufgetragen werden.

Duschen, Baden oder Schwimmen ist mindestens drei Stunden nach dem Auftragen zu vermeiden.

#### Weibliche Patienten

Aufgrund spärlicher klinischer Daten wurden Sicherheit und Wirksamkeit bei weiblichen Patienten nicht nachgewiesen. AIDS-bedingtes Kaposi-Sarkom tritt bei weiblichen Patienten selten auf.

#### Kinder und Jugendliche

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von *Panretin Gel* bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht nachgewiesen.

Es liegen keine Studien vor.

Panretin ist zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht zugelassen.

#### Ältere männliche Patienten

Für ältere männliche Patienten (über 65 Jahre) existieren keine spezifischen Empfehlungen. Bei dieser Patientengruppe tritt ein AIDS-bedingtes Kaposi-Sarkom selten auf.

#### Nieren- oder Leberstörungen

Zur Anwendung von *Panretin Gel* bei Patienten mit Niereninsuffizienz oder Leberschäden sind keine Daten verfügbar. Aus pharmakokinetischen Untersuchungen geht hervor, dass die gefundenen Werte und die Häufigkeit des Nachweises quantifizierbarer Konzentrationen an 9-*cis*-Retinsäure im Plasma bei KS-Patienten nach Anwendung des Arzneimittels mit den gefundenen Werten und der Nachweishäufigkeit quantifizierbarer Konzentrationen von zirkulierender natürlich vorkommender 9-*cis*-Retinsäure im Plasma von unbehandelten Individuen vergleichbar waren (siehe Abschnitt 5.2). Theoretisch ist bei Patienten mit Niereninsuffizienz oder Leberschädigung keine Dosisanpassung erforderlich. Diese Patienten sollten jedoch sorgfältig beobachtet werden und die Behandlungshäufigkeit sollte beim Auftreten von Nebenwirkungen verringert oder die Behandlung abgebrochen werden.

### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Retinoide im Allgemeinen, Alitretinoin oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).
- Behandlung von KS-Läsionen in unmittelbarer Nähe von anderen Hautläsionen.

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Klasse der Retinoide wurde mit erhöhter Photosensibilität in Verbindung gebracht. Bei der Anwendung von **Panretin Gel** in klinischen Studien gab es keine Berichte über Photosensibilität. Die Patienten müssen jedoch darauf hingewiesen werden, dass die behandelten Flächen dem Sonnenlicht oder anderem ultraviolettem (UV) Licht so wenig wie möglich ausgesetzt werden sollen (siehe Abschnitt 5.3).

Es wird empfohlen, darauf zu achten, dass die tägliche Aufnahme von Vitamin A mit der Nahrung nicht den diätetisch empfohlenen Aufnahmewert überschreitet.

Allitretinoin kann dem Fötus schaden. Gebärfähige Frauen müssen während der Behandlung mit **Panretin Gel** sowie einen Monat nach dem Absetzen der Behandlung eine verlässliche Form der Empfängnisverhütung anwenden (siehe Abschnitt 4.6).

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Anwendung anderer topischer Produkte auf mit Panretin behandelten KS-Läsionen ist zu vermeiden. Zwischen den Panretin Anwendungen können rückfettende Salbengrundlagen (z.B. Paraffinum (sub)liquidum) aufgetragen werden, um starke Trockenheit oder starken Juckreiz zu verhindern. Mindestens zwei Stunden vor oder nach der Anwendung von Panretin dürfen jedoch keine rückfettende Salbengrundlagen aufgetragen werden.

Es ist nicht zu empfehlen, dass Patienten **Panretin Gel** gleichzeitig mit Produkten verwenden, die *N,N*-Diethyl-*m*-toluamid (DEET) enthalten, einen häufigen Bestandteil von Insektenabwehrmitteln. Tierversuche zur Toxikologie zeigten, dass die Toxizität von DEET zunahm, wenn dieses einen Bestandteil der Formulierung darstellte.

Die gefundenen Werte und die Häufigkeit des Nachweises quantifizierbarer Mengen an 9-*cis*-Retinsäure im Plasma bei KS-Patienten, die das Arzneimittel auf bis zu 64 Läsionen auftrugen, entsprachen den Werten von unbehandelten Individuen. Die Möglichkeit des Auftretens von Arzneimittelwechselwirkungen mit systemisch angewendeten Arzneimitteln ist daher gering.

Bei der Durchführung placebokontrollierter klinischer Studien ergab sich kein klinischer Nachweis, dass Arzneimittelwechselwirkungen mit systemisch angewendeten Antiretrovirusmitteln, u. a. Proteaseinhibitoren; Macrolid-Antibiotika und Azol-Fungistatika auftreten. Es stehen keine Informationen zur Verfügung, aber es ist trotzdem möglich, dass eine gleichzeitige Verabreichung von Arzneimitteln, die CYP-Isozyme induzieren, die zirkulierenden Allitretinoinspiegel herabsetzt, gegebenenfalls mit negativen Auswirkungen auf die Wirksamkeit von **Panretin Gel**.

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung sowie einen Monat nach Abbruch der Behandlung eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung anwenden.

Männer, die Panretin anwenden, sollten den Eintritt einer Schwangerschaft bei ihren Partnerinnen durch entsprechende Vorkehrungen zuverlässig verhindern.

##### Schwangerschaft

Während der Schwangerschaft ist Panretin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3), da Allitretinoin bei systemischer Anwendung bei Schwangeren den Fötus schädigen kann. Bei Kaninchen erwies sich Allitretinoin als teratogen bei einer Dosis, die zu Plasmakonzentrationen führte, die 60 mal höher lagen, als die bei männlichen Patienten mit KS beobachteten Konzentrationen nach topischer Anwendung des Gels. Es ist zurzeit jedoch nicht sicher, wie stark eine topische Behandlung mit **Panretin Gel** die 9-*cis*-Retinsäurekonzentrationen im Plasma bei weiblichen KS-Patienten über den natürlichen Spiegel hinaus erhöhen würde. Deshalb sollte Allitretinoin von Schwangeren nicht angewendet werden.

##### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob dieses Arzneimittel in die Muttermilch ausgeschieden wird. Aufgrund der bei Patienten beobachteten Plasmakonzentrationen stellen die Konzentrationen von 9-*cis*-Retinsäure in der Muttermilch vermutlich ein niedriges Gefährdungspotential für den Säugling dar. Da jedoch die Möglichkeit besteht, dass **Panretin Gel** zu Nebenwirkungen bei gestillten Säuglingen führt, müssen Stillende vor der Verwendung des Arzneimittels das Stillen abbrechen und dürfen damit nicht wieder beginnen, solange das Arzneimittel angewendet wird.

Es ist darauf zu achten, dass die Haut Neugeborener nicht mit Flächen, die vor kurzem mit **Panretin Gel** behandelt worden sind, in Kontakt gebracht wird. HIV-infizierten Müttern wird empfohlen, ihre Kinder nicht zu stillen, um eine Übertragung des Virus auszuschließen.

##### Fertilität

Spezielle Untersuchungen zur Fertilität bei Männern oder Frauen wurden nicht durchgeführt. Allerdings ist Allitretinoin teratogen, so dass sowohl Männer als auch Frauen entsprechende Vorkehrungen treffen sollten, um den Eintritt einer Schwangerschaft bei der Partnerin zu vermeiden.

#### 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

**Panretin Gel** wird auf die Haut aufgetragen. Es ist unwahrscheinlich, dass es eine Auswirkung auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Im Zusammenhang mit der Anwendung von **Panretin Gel** bei AIDS-bedingtem KS traten unerwünschte Arzneimittelwirkungen beinahe ausschließlich an der Anwendungsstelle auf. Typischerweise beginnt die dermale Toxizität als Erythem; wird die Behandlung mit **Panretin Gel** fortgesetzt, so kann es zu einer Verstärkung des Erythems und Bildung eines Ödems kommen. Bei Auftreten starken Erythems, Ödems und Blasenbildung kann die dermale Toxizität die Behandlung einschränken. Bei der Anwendung von **Panretin Gel** traten bei 69,1 % der Patienten unerwünschte Arzneimittelwirkungen an der Anwendungsstelle auf.

Folgende mit der Anwendung des Arzneimittels verbundene Nebenwirkungen an der Anwendungsstelle wurden während klinischer Studien an KS-Patienten beobachtet. Die Häufigkeit der unerwünschten Ereignisse wird folgendermaßen eingeteilt: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) sowie sehr selten ( $< 1/10.000$ ). Kommentare zu den unerwünschten Ereignissen sind in Klammern angegeben.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

##### Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Gelegentlich: Lymphadenopathie

##### Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Parästhesie (Brennen, Kribbeln)

##### Gefäßerkrankungen

Häufig: Blutungen (in der Nähe der Läsionen bzw. um die Läsionen herum), Ödem (Ödem, Schwellung, Entzündung), peripheres Ödem  
Gelegentlich: Phlebitis, Gefäßerkrankungen

##### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr häufig: Hautstörungen (Aufspringen, Schorfbildung, Krustenbildung, Abschälen, Austreten von Flüssigkeit, Nässen), Ausschlag (Erythem, Rötung, Schuppenbildung, Reizung, Dermatitis), Pruritus (Jucken, Juckreiz)

Häufig: Hautulkus, Austritt von seröser Flüssigkeit, Exfoliative Dermatitis (Abblättern, Abschälen, Desquamation, Hautabstoßung), Hautverfärbung (braune Verfärbung, umgebende Hyperpigmentation, blässere Verfärbung), trockene Haut

Gelegentlich: Zellulitis, vesikulobullöser Hautausschlag, makulopapulöser Hautausschlag, allergische Reaktion

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Schmerzen (Brennen, Schmerzen, Wundsein)  
Gelegentlich: Infektionen, einschließlich bakterieller Infektionen

Die Sicherheit von **Panretin Gel** wurde in klinischen Studien an über 469 Patienten mit AIDS-bedingtem KS beurteilt, von denen 439 mit einer Alitretinoinkonzentration von 0,1 % behandelt wurden.

Bei Patienten, die **Panretin Gel** viermal täglich auftrugen, schien die Inzidenz von mit der Gabe des Arzneimittels assoziierten Hautstörungen, Hautgeschwüren, Schmerzen, und Ausschlägen größer zu sein als bei Patienten, die das Arzneimittel seltener auftrugen. Andere ebenso häufige mit der Anwendung des Arzneimittels verbundene unerwünschte Wirkungen wie Pruritus, Ödem, exfoliative Dermatitis und trockene Haut schienen jedoch mit steigender Anwendungshäufigkeit nicht zuzunehmen.

Bei Patienten, die kürzer als 16 Wochen behandelt wurden, trat ein leichter/mittelstarker Hautausschlag (alle Ereignisse, unabhängig von einer Kausalität) weniger häufig auf als bei Patienten, die 16 Wochen oder länger behandelt wurden (leicht: 33 % bzw. 63%; mittelstark: 29 % bzw. 43 %). Die Häufigkeit des starken Hautausschlags war unabhängig von der Behandlungsdauer (jeweils 10 %).

Die mit der **Panretin Gel** Therapie im Zusammenhang stehende lokale Hauttoxizität klang im Allgemeinen ab, wenn das Dosierungsschema geändert oder die Therapie abgesetzt wurde (siehe Abschnitt 4.2).

Es wurde nur über zwei schwere unerwünschte Ereignisse berichtet (Sepsis und Zellulitis bei demselben Patienten).

Die mit **Panretin Gel** beobachteten unerwünschten Ereignisse sind ähnlich wie die mit anderen topischen Retinoiden beobachteten. Es ist unwahrscheinlich, dass die mit anderen oralen Retinoiden in Verbindung gebrachten systemischen Nebenwirkungen mit **Panretin Gel** beobachtet werden, da die gefundenen Werte und die Häufigkeit mit der quantifizierbare 9-*cis*-Retinsäure im Plasma nach Anwendung des Arzneimittels nachgewiesen werden konnte, ähnlich waren wie die gefundenen Werte und die Häufigkeit, mit der quantifizierbare Mengen der zirkulierenden natürlich vorkommenden 9-*cis*-Retinsäure im Plasma von unbehandelten Individuen nachgewiesen werden konnte.

**4.9 Überdosierung**

Diesbezüglich liegen keine Berichte vor.

Das Auftreten systemischer toxischer Wirkungen nach akuter Überdosierung bei der topischen Anwendung von **Panretin Gel** ist unwahrscheinlich.

**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: weitere Antineoplastika, ATC-Code: LO1XX22

Es wird angenommen, dass die molekulare Wirkung von Alitretinoin auf einer Wechselwirkung mit den Retinoid-Rezeptoren beruht, der genaue Wirkungsmechanismus dieses Arzneimittels bei der topischen Behandlung von Hautläsionen bei AIDS-bedingtem KS ist jedoch unbekannt. Alitretinoin (9-*cis*-Retinsäure), ein mit Vitamin A verwandtes, natürlich vorkommendes endogenes Hormon, bindet an alle bekannten Subtypen der intrazellulären Retinoid-Rezeptoren (RAR $\alpha$ , RAR $\beta$ , RAR $\gamma$ , RXR $\alpha$ , RXR $\beta$ , RXR $\gamma$ ) und aktiviert diese. Sobald diese Rezeptoren aktiviert sind, agieren sie als ligandenabhängige Transkriptionsfaktoren, die die Expression spezifischer Gene regulieren. Die Regulation der Genexpression über Alitretinoin steuert den Prozess der Zelldifferenzierung und -proliferation, und zwar sowohl bei normalen Zellen als auch bei neoplastischen Zellen. Die Wirksamkeit von **Panretin Gel** bei der Behandlung von KS-Läsionen steht möglicherweise in Zusammenhang mit der nachgewiesenen Fähigkeit von Alitretinoin, das *in-vitro*-Wachstum von KS-Zellen zu hemmen.

Es kann angenommen werden, dass **Panretin Gel** nur lokale therapeutische Wirkungen aufweist und ihm keine Rolle bei der Vorbeugung gegen oder die Behandlung von Eingeweide-KS zukommt.

Die Daten für **Panretin Gel** bei der Behandlung von Indikator-KS-Hautläsionen (Tabelle 3) stammen aus zwei kontrollierten, randomisierten, multizentrischen Doppelblindstudien der Phase III. Das Ansprechen der Patienten wurde mit den Kriterien der AIDS Clinical Trials Group (ACTG) für das Ansprechen von KS-Läsionen ausgewertet. Studie 1 beinhaltete eine offene Phase, während der die Patienten selbst über ihren Einschluss entschieden. An die Studie 2 schloss sich eine offene Studie (Studie 2a) an, an der nur Patienten teilnahmen, die sich dazu entschlossen, im Anschluss an Studie 2 weiterzumachen.

In der offenen Phase der klinischen Studie 1 (n = 184) erhöhte sich die Ansprechrate insgesamt auf 66,7 % und in der klinischen Prüfung 2a (n = 99) auf 56,1 %.

In der klinischen Studie 1 zeigten 36 (33 %) der auf die Behandlung ansprechenden 110 Patienten Rezidive. Mit Ausnahme von vier Patienten waren zu diesem Zeitpunkt alle anderen Patienten noch in aktiver Behandlung.

Die Ansprechraten wurden sowohl anhand des Patienten als Untersuchungseinheit als auch anhand der Läsion untersucht. Die Ansprechraten einzelner Läsionen von Patienten, die in den Phase-III-Studien mit

Tabelle 3: Bestes Ansprechen gemäß ACTG Kriterien für die Phasen mit Placebo-Kontrolle

	Klinische Studie 1 (TID, QID) <sup>1</sup>		Klinische Studie 2 (BD) <sup>2</sup>	
	Panretin n = 134	Placebo n = 134	Panretin n = 62	Placebo n = 72
Vollständiges klinisches Ansprechen (CCR) in %	0,7	0,0	1,6	0,0
Teilweises Ansprechen (PR) in %	34,3	17,9	35,5	6,9
Stabile Erkrankung in %	50,0	59,0	43,5	58,3
Progressive Erkrankung in %	14,9	23,1	19,4	34,7
Ansprechen insgesamt in %	35,1	17,9 p = 0,002	37,1	6,9 p = 0,00003

<sup>1</sup> Die im Prüfplan vorgesehene Behandlung bestand aus einer dreimaligen (TID) Anwendung pro Tag, die sich nach zwei Wochen auf eine viermalige Anwendung pro Tag (QID) ausweitete, wobei Angleichungen nach unten aus Toxizitätsgründen vorgenommen wurden.

<sup>2</sup> Die im Prüfplan vorgeschriebene Behandlung bestand nur aus einer Anwendung zweimal pro Tag (BD), wobei Angleichungen nach unten aus Toxizitätsgründen vorgenommen wurden.

Tabelle 4: Index/Indikator-Läsion<sup>1</sup> Ansprechraten bei Patienten während der ersten 12 Studienwochen in der anfänglich verblindeten Phase

	Patienten mit einer gegebenen Anzahl von ansprechenden Index/Indikator-Läsionen (CCR oder PR)			
	Klinische Studie 1		Klinische Studie 2	
Anzahl ansprechender Läsionen <sup>2,3</sup>	Panretin (n = 134) n % <sup>4</sup>	Placebo (n = 134) n % <sup>4</sup>	Panretin (n = 62) N % <sup>4</sup>	Placebo (n = 72) N % <sup>4</sup>
Mindestens eine	73 (54,5%)	42 (31,3%)	33 (53,2%)	21 (29,2%)
Mindestens vier	27 (20,1%)	8 (6,0%)	8 (12,9%)	2 (2,8%)

<sup>1</sup> Klinische Studie 1, 6 Indexläsionen; Klinische Studie 2, bis zu 8 Indexläsionen

<sup>2</sup> Jede Indexläsion wurde einzeln auf Ansprechen beurteilt.

<sup>3</sup> Läsionen, die während der ersten 12 Studienwochen während der anfänglichen verblindeten Phase ansprechen; Bestätigung über mindestens vier Studienwochen (bei manchen Läsionen in der klinischen Studie kann die Bestätigung des Ansprechens nach 12 Wochen stattgefunden haben)

<sup>4</sup> Die Berechnung der Prozente erfolgte als Anzahl Patienten mit ansprechenden Läsionen dividiert durch die Gesamtzahl Patienten in der anfänglichen verblindeten Phase.

*Panretin Gel* behandelt wurden, sind aus Tabelle 4 auf Seite 3 ersichtlich.

In einer klinischen Studie entwickelten 29 % der Läsionen, die teilweise angesprochen hatten (PR), bei denen es jedoch innerhalb der ersten 12 Behandlungswochen nicht zu einem vollständigen klinischen Ansprechen (CCR) kam, eine CCR nach Fortsetzung der Behandlung im Anschluss an die 12 Wochen. Die projizierte Zeit, die Läsionen mit partiellem Ansprechen (PR) benötigten, um später zu einem vollständigen klinischen Ansprechen (CCR) zu gelangen, betrug 168 Tage. Es wird empfohlen, *Panretin Gel* über einen anfänglichen Behandlungszeitraum von bis zu 12 Wochen anzuwenden. Bei Läsionen, die während dieser Zeit auf die Behandlung angesprochen haben, kann die Anwendung fortgesetzt werden, vorausgesetzt, dass sich das Ansprechen verbessert oder gleich bleibt und das Produkt nach wie vor vertragen wird. Spricht eine Läsion vollständig an, so sollte kein *Panretin Gel* mehr auf die ansprechende Läsion aufgetragen werden.

Zur Wirksamkeit von *Panretin Gel* bei Anwendung auf komplizierten Läsionen (z. B. bei Vorliegen eines Lymphödems) liegen keine Daten vor.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Konzentrationen von 9-*cis*-Retinsäure im Plasma wurden während klinischer Studien an Patienten mit AIDS-bedingten KS-Hautläsionen nach wiederholter mehrfach täglicher Anwendung von *Panretin Gel* über einen Zeitraum von bis zu 60 Wochen ausgewertet. Eine Untergruppe dieser Patienten wurde während der Behandlung von bis zu 64 Läsionen (Bereich 4–64 Läsionen, Median 11,5 Läsionen) im Zeitraum von bis zu 44 Wochen (Bereich 2–44 Wochen, Median 15 Wochen) weiter beobachtet. In der letztgenannten Gruppe waren die gefundenen Werte und die Häufigkeit des Auftretens quantifizierbarer Plasmakonzentrationen an 9-*cis*-Retinsäure bei KS-Patienten nach Anwendung des Arzneimittels mit den gefundenen Werten und der Häufigkeit des Auftretens quantifizierbarer Plasmakonzentrationen natürlich vorkommender 9-*cis*-Retinsäure bei unbehandelten Individuen vergleichbar.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

### Toxikologie

In einer 28 Tage dauernden Studie zur dermalen Toxikologie wurden Ratten drei Alitretinoin-Dosierungen (0,01 %, 0,05 % oder 0,5 %) in einer topischen Gelformulierung verabreicht. Zu den Beobachtungen an der Anwendungsstelle zählten Erythem, Verdickung der Epidermis, Schuppenbildung und Loslösen des Stratum corneum. Klinisch-pathologische Auswertungen ergaben signifikant erhöhte absolute Werte bei den polymorphkernigen Leukozyten, signifikant erhöhte Monozytenwerte, einen signifikant erhöhten Prozentsatz Monozyten und einen signifikant verringerten Prozentsatz an Lymphozyten beim Differentialblutbild der

weißen Blutkörperchen am 29. Tag bei Ratten, die mit 0,5%igem Alitretinoin-Gel behandelt worden waren. Klinisch-chemische Auswertungen ergaben biologisch relevante signifikante Anstiege beim mittleren BUN- und alkalische Phosphatase-Wert bei Weibchen nach 28tägiger Behandlung. Sowohl bei der männlichen als auch bei der weiblichen Gruppe war am 29. Tag der Serum-LDL-Wert erhöht. Nach dem 14-Tage-Zeitraum existierten keine biologisch relevanten Unterschiede bezüglich der Hämatologie oder Serumchemie. Die beobachteten Anstiege im Mittel des Verhältnisses von Herzgewicht zu terminalem Körpergewicht sind hauptsächlich auf die Unterschiede bei den terminalen Körpergewichten zurückzuführen. Nach der Behandlung mit 0,5%igem Alitretinoin-Gel waren die mittleren Plasmakonzentrationen bei den weiblichen Ratten im Allgemeinen unterhalb der unteren Nachweiskonzentration (5 nMol). Die mittleren Plasmakonzentrationen bei den männlichen Ratten betragen etwa 200 nMol. Im Gegensatz zu diesen Beobachtungen an der Ratte stiegen die Plasmakonzentrationen an 9-*cis*-Retinsäure bei KS-Patienten, die *Panretin Gel* auftrugen, niemals über 0,638 ng/ml (2,13 nMol). Dieser Spiegel beträgt ungefähr 1/100 der mittleren Konzentration, die an männlichen Ratten gemessen wurde.

### Genotoxizität

Das genotoxische Potential von Alitretinoin wurde mit dem Ames-Test, dem *in-vivo* Maus-Mikronukleustest, dem Chromosomenaberrationstest an menschlichen Lymphozyten sowie dem CHO-Zellmutations-test untersucht. Das Arzneimittel erwies sich als nicht genotoxisch.

### Karzinogenese, Mutagenese, Fruchtbarkeitsstörungen

Zur Bestimmung des karzinogenen Potentials von Alitretinoin wurden keine Untersuchungen durchgeführt. Das mutagene Potential wurde jedoch ausgewertet, und Alitretinoin erwies sich im Ames-Test, im *in-vivo*-Maus-Mikronukleustest, im Chromosomenaberrationstest an menschlichen Lymphozyten und im CHO-Zellmutations-test als negativ.

### Teratogenität

In einer oralen Dosisfindungsstudie am Kaninchen induzierte Alitretinoin in einer Dosis, die der 35fachen der topischen Dosis für den Menschen betrug, starke Missbildungen. Diese Dosis ergab beim Kaninchen Plasmakonzentrationen, die mehr als dem 60fachen der höchsten beobachteten Plasmakonzentration bei KS-Patienten nach topischer Anwendung von Parentin Gel entsprachen. Im Anschluss an die orale Verabreichung von Dosen, die dem 12fachen der topischen Dosis für den Menschen entsprachen wurden beim Kaninchen keine starken Missbildungen beobachtet (diese führten zu Plasmakonzentrationen, die dem 60fachen der höchsten beobachteten Plasmakonzentration bei KS-Patienten im Anschluss an die topische Anwendung des Gels entsprachen). Es wurde jedoch eine verstärkte Fusion der Sternebrae beobachtet.

### Phototoxizität

Das phototoxische Potential von Alitretinoin wurde aufgrund seiner chemischen Eigenschaften und auf Grund von Informationen aus einer Reihe von *in-vitro*-Tests beurteilt. Die Ergebnisse lassen vermuten, dass Alitretinoin Licht im UV-Bereich absorbiert und einem lichtbedingten Abbau zu anderen Isomeren (hauptsächlich all-*trans*-Retinsäure) unterliegt. Es wurde gezeigt, dass Alitretinoin aufgrund einer Histidin- und Photoproteinbindung ein schwaches Potential als Lichtreizstoff besitzt. In *in-vitro*-Tests auf Zellgrundlage wirkte Alitretinoin schwach phototoxisch.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Ethanol  
Macrogol 400  
Hydroxypropylcellulose  
Butylhydroxytoluol

### 6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden. Die Anwendung von anderen topischen Produkten auf behandelten KS-Läsionen ist zu vermeiden. *Panretin Gel* ist nicht gleichzeitig mit DEET-haltigen Produkten anzuwenden.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnet: 3 Jahre.

Nach Anbruch: In der Tube eventuell noch vorhandene Gelreste sind 90 Tage nach Anbruch zu entsorgen.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.  
Zwecks Lichtschutz im Originalbehältnis aufbewahren.  
Behältnis gut verschlossen halten.  
Nach dem Öffnen der Tube für die Anwendung muss die Tubenkappe wieder aufgesetzt und fest geschlossen werden, um den Verschluss luftdicht zu machen. Geöffnete *Panretin Gel* Tuben dürfen nicht oberhalb von 25 °C aufbewahrt werden und sind vor starkem Licht und starker Hitze (z. B. direkter Sonnenbestrahlung) zu schützen.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

*Panretin Gel* wird in einer epoxybeschichteten Aluminiumtube zum Mehrfachgebrauch mit 60 Gramm geliefert. Jeder Karton enthält eine Tube Gel.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

*Panretin Gel* enthält Alkohol; von offener Flamme fernhalten.

**7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER**

Eisai Ltd.  
European Knowledge Centre  
Mosquito Way  
Hatfield  
Hertfordshire  
AL10 9SN  
Vereinigtes Königreich

**8. ZULASSUNGSNUMMER IM ARZNEIMITTELREGISTER DER GEMEINSCHAFT**

EU/1/00/149/001

**9. DATUM DER ZULASSUNG/ERNEUERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Zulassung:  
11. Oktober 2000

Datum der Verlängerung der Zulassung:  
11. Oktober 2010

**10. STAND DER INFORMATION**

Oktober 2013

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

**Örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers:**

TEVA GmbH  
Graf-Arco-Str. 3  
89079 Ulm  
Deutschland  
Tel.: +49 731 402 08

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt