

Ravimil on müügiluba lõppenud

**ILISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Panretin 0,1% geel

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 g geeli sisaldab 1 mg alitretinoiini (0,1%).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Geel

Läbipaistev kollane geel

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Panretin geel on näidustatud nahalesioonide paikseks raviks AIDS-iga seonduva Kaposi sarkoomiga (KS) patsientidel, kui:

- lesioonid ei ole haavandunud või lümfödeemsed
- vistseraalse KS-i ravi ei ole vajalik
- lesioonid ei allu süsteemsele antiretroviraalsele ravile
- radioteraapia või kemoteraapia ei ole kohased.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Ravi Panretin'iga tohivad alustada ja läbi viia ainult vastava väljaõppe saanud arstid, kel on kogemusi KS-iga patsientide ravimisel.

Mehed

Patsiendid peavad katma KS-i lesioonid nahal Panretin'iga, kasutades küllaldases koguses geeli, et katta iga lesioon paksu geelikihiga.

Manustamise sagedus

Ravi algusjärgus peavad patsiendid katma KS-i lesioonid nahal Panretin'iga kaks korda päevas. Manustamise sagedust võib suurendada järkjärgult kolme kuni nelja korrani päevas, olenevalt lesioonide individuaalsest taluvusest, jälgides, et doosi suurendamise intervall oleks vähemalt kaks nädalat. Manustamise sagedust tuleb kohandada iga lesiooni puhul eraldi. Juhul, kui manustamiskohas esineb toksilisust, võib manustamise sagedust vähendada ülalkirjeldatud viisil. Panretin'i efektiivsuse kohta manustatuna vähem kui kaks korda päevas andmed puuduvad.

Paikset nahaärritust võib hinnata viie punkti skaalas, nagu näidatud Tabelis 1. Juhtnöörid ravi kohandamiseks raviga seonduva paikse toksilisuse korral, on toodud Tabelis 2.

Tabel 1. Paikse nahaärrituse hindamine

ASTE	ISELOOMULIKUD KLIINILISED NÄHUD
0 = Ärritust ei ole	Ei ole
1. = Vähene	Nahk on selgeltnähtavalt roosa või punane
2. = Mõõdukas	Nahk on tugevalt punane, võib esineda turse
3. = Raske	Nahk on väga punane, esineb turse, kas koos villide tekkega või ilma
4. = Väga raske	Nahk on sügavalt punane ja paistes, esineb turse, kas koos villide tekke ja nekroosi nähtudega või ilma

Tabel 2. Juhtnõuad ravi kohandamiseks paikse toksilisuse korral

PAIKNE NAHAÄRRITUS (Astmete kirjeldus vt Tabel 1)	RAVI KOHANDAMINE
0, 1. või 2. aste	Vaja ei ole teha muud, kui jätkata jälgimist.
3. aste	Selle lesiooni ravi sagedust tuleb vähendada või ravi peatada. Kui nahaärritus paraneb astmeni 0 või 1, võib ravi taasalustada sagedusega kaks korda päevas, suurendades seda iga kahe nädala tagant vastavalt taluvusele.
4. aste	Sama, mis 3. astme ärrituse puhul. Kuid ravi ei tohi taasalustada juhul, kui 4. astme toksilisus esines manustamisel sagedusega vähem kui kaks korda päevas.

Manustamise kestus

Esmasel raviperioodil soovitatakse manustada Panretin'i leesionidele kuni 12 nädala jooksul. Lesioonide, mis pole 12.- nädalaks vähenenud suuruselt ja/või kõrguselt, ravi tuleb lõpetada. Nende leesionide puhul, mis on 12.- nädalaks vähenenud suuruselt ja/või kõrguselt, võib geeli manustamist jätkata, juhul kui paranemine jätkub või vähemalt vastusreaktsioon on püsiv ja ravim on jätkuvalt talutav. Kui leesion on kliinilise hindamise kohaselt täielikult paranenud, siis tuleb selle ravimine lõpetada.

Enne ravimi käsitlemist või manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid

Patsiendid peavad pesema käsi enne ja pärast geeli kasutamist; kindaid kanda ei ole vaja. Enne rõivastumist tuleb lasta geelil kuivada kolm kuni viis minutit. Tuleb hoiduda kitsaste, tihedalt katvate rõivaste kandmisest. Oklusioonsid ei tohiks kasutada. Tuleb hoolega jälgida, et geel ei satuks normaalsele nahale leesionide ümber. Geeli ei tohi panna silmade peale, silmaümbrusse ega limaskestadele. Pärast geeli manustamist ei tohi vähemalt kolme tunni jooksul käia duši all, vannis või ujumas.

Naised

Kliiniliste andmete vähesuse tõttu ei ole ravimi ohutus ja efektiivsus naistel kindlaks määratud. AIDS-iga seonduv Kaposi sarkoom esineb naistel harva.

Lapsed

Panretin geeli ohutus ja efektiivsus lastel vanuses kuni 18 aastat ei ole tõestatud. Andmed puuduvad. Panretini kasutamist kuni 18--aastastel lastel ja noorukitel ei ole heaks kiidetud.

Eakad mehed

Erisoovitusi kasutamisel eakatel meestel (üle 65-aastastel) ei ole. AIDS-iga seonduv Kaposi sarkoom on selles rahvastikurühmas harvaesinev.

Neeru- või maksakahjustusega patsiendid

Panretin'i geeli kasutamise kohta neerupuudulikkuse või maksahaigusega patsientidel andmed puuduvad. Farmakokineetilised uuringud näitavad, et 9-*cis*-retinoohlhape määratava plasmakontsentratsiooni tase ja sagedus KS-iga patsientidel pärast ravimi manustamist olid

võrreldavad tsirkuleeriva loomulikult esineva 9-*cis*-retinoolhappe määratava plasmakontsentratsiooni taseme ja sagedusega patsientidel, kes ei saanud ravi (vt lõik 5.2). Teoreetiliselt ei ole neerupuudulikkuse või maksahaigusega patsientide puhul vajalik annuseid kohandada, aga neid patsiente tuleb hoolega monitoorida ja ravi sagedust vähendada või ravi lõpetada, kui patsientidel esineb kõrvalnähtusid.

4.3 Vastunäidustused

- ülitundlikkus retinoidide suhtes üldiselt või toimeaine alitretinoiini suhtes või lõigus 6.1 loetletud mis tahes aine suhtes.
- rasedus ja rinnaga toitmine (vt lõik 4.6).
- rasedust planeerivad naised.
- KS-i lesioonide ravimine, mis asuvad muude nahakahjustuste lähedal.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Retinoidide klassi kuuluvaid ravimeid seostatakse valgustundlikkusega. Kliinilistes uuringutes ei täheldatud Panretin'i geeli kasutamisega seotud valgustundlikkust. Siiski tuleb patsiente hoiatada, et nad laseksid võimalikult vähe päikesevalgust või muud ultravioletset (UV) valgust ravitavatele piirkondadele (vt lõik 5.3).

Vitamiin A võtmisel toidulisandina ei tohiks päevane annus ületada toidulisandi soovitatavat annust.

Alitretinoiin võib kahjustada loodet. Viljastumisvõimelised naised peavad kasutama usaldusväärseid rasestumisvastaseid vahendeid ravi ajal Panretin'i geeliga (vt lõik 4.6) ja kuni üks kuu pärast ravi lõppu.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Muude paikse toimega ravimite kasutamist Panretin'iga ravitavatel KS-i lesioonidel tuleb vältida. Panretin'i manustamiste vahepeal võib naha liigse kuivamise või sügeluse vältimiseks kasutada mineraalõli. Kuid seda ei tohi manustada vähemalt kaks tundi enne ja pärast Panretin'i manustamist.

Patsiendid ei peaks manustama Panretin'i geeli samaaegselt *N,N*-dietüül-*m*-toluamiidi (DEET) sisaldavate toodetega, mis on tavaline putukatõrjevahendite koostisosa. Loomadel tehtud toksikoloogiauuringses ilmses suurenenud DEET'i toksilisus, kui lahusele oli lisatud DEET'i.

9-*cis*-retinoolhappe mõõdetava plasma kontsentratsiooni tase ja sagedus KS-iga patsientidel, kes manustasid ravimit kuni 64 -lesioonile, olid võrreldavad vastavate väärtustega patsientidel, kes ei saanud ravi. Seepärast on vähe tõenäoline, et tekib ravimi koostoime süsteemsete toimeainetega.

Vehiikliga kontrollitud uuringus ei ilmnunud kliinilisi tõendeid ravimi koostoimete kohta süsteemsete antiretroviraalsete toimeainetega, proteaasi-inhibiitorid, makroliid-antibiootikumid ja antifungaalsed aasooli preparaadid kaasa arvatud. Kuna sellekohased andmed puuduvad, on olemas võimalus, et CYP-isosüüme indutseerivate ravimite koosmanustamine võib vähendada tsirkuleeriva alitretinoiini taset, avaldades võimalikku negatiivset mõju Panretin'i geeli efektiivsusele.

4.6 Fertilsus, rasedus ja imetamine

Rasestuda võivad naised

Fertiilses eas naised peavad ravi ajal ja kuni üks kuu pärast ravi kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Panretin'i kasutavad mehed peavad rakendama ettevaatusabinõusid, et tagada oma naispartnerite mitterasestumine.

Rasedus

Suukaudsed retinoidid on põhjustanud kaasasündinud arenguhäireid. Kasutamisel kooskõlas ravimiteabega on lokaalselt manustatavate retinoidide süsteemne ekspositsioon eeldatavalt väike, sest nende imendumine läbi naha on minimaalne. Siiski võib olla individuaalseid tegureid (nt nahabarjääri kahjustumine, liigne kasutamine), mis võivad süsteemset ekspositsiooni suurendada.

Küülikutel kasutatuna osutus alitretinoiin teratogeenseks annuse juures, mille puhul olid plasmakontsentratsioonid umbes 60 korda kõrgemad kui kõrgeim täheldatud plasmakontsentratsioon KS-iga meessoost patsientidel pärast geeli paikset manustamist. Siiski ei ole praegu kindel, mil määral tõstab paikne ravi Panretin'i geeliga 9-cis-retinoolhappe plasmakontsentratsiooni KS-iga naistel üle loomulikult esinevate tasemet, seepärast on Panretin vastunäidustatud (vt lõik 4.3) raseduse ajal või rasestuda soovivatel naistel. Kui ravimit kasutatakse raseduse ajal, või kui patsient rasestub selle ravimi kasutamise ajal, tuleb ravi lõpetada.

Imetamine

Ei ole teada, kas see ravim eritub rinnapiima. Patsientidel täheldatud plasmakontsentratsioonide põhjal võib öelda, et ilmselt on piima 9-cis-retinoolhappe kontsentratsioonid lapsele väheohtlikud. Panretin'i geeli võimalike kõrvaltoimete tõttu imikutele peavad emad siiski katkestama imetamise enne ravimi kasutamist ja loobuma imetamisest ravimi kasutamise ajal.

Tuleb hoolega jälgida, et vastsündinul ei tekiks nahakontakti piirkondadega, kuhu on hiljuti manustatud Panretin'i. HIV-i nakatunud emadel on soovitatav lapsi mitte imetada, et vältida viiruse ülekandumise ohtu.

Fertiilsus

Spetsiaalseid fertiilsusuuringuid ei ole meeste ega naistega tehtud. Alitretinoiin on siiski teratogeenne, seega peavad nii mehed kui ka naised rakendama piisavaid ettevaatusabinõusid naispartneri rasestumise vältimiseks.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Panretin'i geel on mõeldud manustamiseks naha peale ja tõenäoliselt ei mõjuta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvalnähud, mida seostatakse Panretin'i geeli kasutamisega AIDS-iga seonduva KS-i ravimisel, esinesid peaaegu eranditult ainult manustamise kohas. Tüüpilisel juhul algab naha toksilisus erüteemina, Panretin'i geeli jätkuval manustamisel võib erüteem suurenedada ja tekkida võib turse. Naha toksilisus võib muutuda ravi piiravaks, tekkida võivad intensiivne erüteem, turse ja villid. Panretin'i geeli manustamisel esines 69,1% patsientidest ravimi kõrvaltoimeid manustamise kohas.

Tabelis 3 on loetletud ravimiga seotud kõrvalnähud manustamiskohas, millest teatati kliiniliste uuringute käigus KS-iga patsientidel. Kõrvalnähtude esinemissagedust klassifitseeritakse

järgnevalt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), ja aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$). Kõrvaltoimed on loetletud koos kirjeldustega sulgudes.

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 3. Kliinilistes uuringutes patsientidel esinenud kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass (MedDRA terminoloogia)	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt
Vere ja lümfisüsteemi häired			lümfadenopaatia
Närvisüsteemi häired		paresteesia (torkiv valu, kihelus)	
Vaskulaarsed häired		hemorraagia (veritsevad lesioonid või veritus lesioonide ümbruses), tursed (tursed, paistetud, põletik), perifeerne turse	flebiit, vaskulaarne häire
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	nahakahjustus (pragunemine, kárn, koorik, marrastus, eritis, nõre), lööve (erüteem, punetus, ketendus, ärritus, dermatiit), kihelus (sügelus, kihelus)	nahahaavand, seroosne eritis, eksfoliatiivne dermatiit (ketendamine, koorumine, deskvamatsioon, eksfoliatsioon), laigud nahal (pruunid laigud, ümbritsev hüperpigmentatsioon, kahvatus), naha kuivus	tselluliit, vesikulobulloosne lööve, makulopapuloosne lööve, allergiline reaktsioon
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	valu (põletus, valu, valulikkus)		infektsioon, kaasa arvatud bakteriaalne infektsioon

Panretin'i geeli ohutust on hinnatud kliinilistes uuringutes rohkem kui 469 AIDS-iga seonduva KS-iga patsiendiga, kellest 439 raviti 0,1% kontsentratsiooniga alitretinoiniga.

Patsientidel, kes manustasid Panretin'i geeli neli korda päevas, oli ravimiga seotud nahahäirete, nahahaavandite, valu ja löövetes esinemissagedus suurem kui patsientidel, kes manustasid ravimit harvem. Kuid muude samaväärsete tavaliste ravimiga seotud kõrvalnähtude, näiteks kiheluse, ödeemi, eksfoliatiivse dermatiidi ja naha kuivuse esinemissagedus ei suurenenud sagedasemal manustamisel.

Patsientidel, keda raviti vähem kui 16 nädalat, esines vähest/mõõdukat löövet (kõik juhud olenemata põhjusest) vähem kui patsientidel, keda raviti 16 või rohkem nädalat (vähene, 33% v 63%; mõõdukas, 29% v 43%). Tugeva nahalööbe esinemissagedus ei sõltunud ravi kestusest (10% mõlemal juhul).

Üldiselt leevenes Panretin'i geeli raviga seostatav paikne naha toksilisus ravi kohandamise või katkestamise järel (vt lõik 4.2).

Teatati ainult kahest tõsisest kõrvaltoimest (sepsis ja tselluliit, mõlemad ühel ja samal patsiendil).

Panretin'i geeli kasutamisel ilmnenuk kõrvalnähud on sarnased kõrvalnähtudega muude paiksete retinoidide kasutamisel. On ebatõenäoline, et Panretin'i geeli kasutamisel täheldataks suukaudsete retinoididega seostatavaid süsteemseid kõrvalnähtusid, sest 9-cis-retinoolhappe mõõdetava plasmakontsentratsiooni tase ja sagedus pärast ravimi manustamist olid võrreldavad tsirkuleeriva, loomulikult esineva 9-cis-retinoolhappe mõõdetava plasmakontsentratsiooni sageduse ja tasemega isikutel, kes ei saanud ravi.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutõõtajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamisest ei ole teatatud.

Süsteemne toksilisus, mis järgneb akuutsele üleannustamisele Panretin'i geeli paiksel manustamisel, on ebatõenäoline.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised kasvavastased ained, ATC-kood: LO1XX22

Arvatakse, et alitretinoiini molekulaarne toimemehhanism on seotud retinoid-retseptoritega, kuid ravimi täpne toimemehhanism AIDS-iga seonduvate KS-i nahalesioonide paikes ravis ei ole teada. Alitretinoiin (9-cis-retinoolhappe), looduslikult esinev endogeenne hormoon, mis on seotud A-vitamiiniga, seob ja aktiveerib kõiki teadaolevaid intratsellulaarseid retinoid-retseptorite alatüpe (RAR α , RAR β , RAR γ , RXR α , RXR β , RXR γ). Aktiveerituna toimivad need retseptorid ligand-seonduvate transkriptsioonifaktoritena, mis reguleerivad spetsiifiliste geenide ekspressiooni. Geenide ekspressiooni reguleerimine alitretinoiiniga kontrollib rakkude diferentseerumise ja proliferatsiooni protsessi nii normaalsetes kui neoplastilistes rakkudes. Panretin'i geeli efektiivsus KS-i lesioonide ravimisel võib olla seotud alitretinoiini tõestatud võimega inhibeerida KS-i rakkude *in vitro* kasvu.

Panretin'i geelil on vaid paikne ravitoime ja see ei ole kasutatav vistseraalse KS-i ennetamiseks või raviks.

Kahe kontrollrühmaga mitmekeskuselise randomiseeritud topeltpimedaga III faasi uuringu käigus saadi andmeid Panretin'i geeli kasutamise kohta jälgitavate KS-i naha lesioonide (tabel 4) ravimisel. Patsientide vastusreaktsioone hinnati AIDS-i Kliiniliste Uuringute Grupi (AIDS Clinical Trials Group - ACTG) KS-i lesioonide vastusreaktsiooni kriteeriumide alusel. 1. uuring hõlmas ka avatud faasi, milles patsiendid ise avaldasid soovi uuringus osaleda. 2. uuringule järgnes avatud uuring (2a uuring), milles osalesid ainult 2. uuringus osalenud patsiendid, kes soovisid osalemist jätkata.

Tabel 4. Vastavalt ACTG kriteeriumidele parim vastusreaktsioon vehiikliga kontrollitud faasis

	1. uuring (TID, QID) ¹		2. uuring (BD) ²	
	Panretin N= 134	Vehiikel N=134	Panretin N=62	Vehiikel N=72
Kliiniliselt täielik paranemine (CCR) %	0,7	0,0	1,6	0,0
Osaline paranemine (PR) %	34,3	17,9	35,5	6,9
Haiguse stabiliseerumine %	50,0	59,0	43,5	58,3
Haiguse süvenemine %	14,9	23,1	19,4	34,7
Üldine vastusreaktsioon %	35,1	17,9 p=0,002	37,1	6,9 p=0,00003

1. Protokollijärgne annustamine toimus kolm korda päevas (TID), suurenedes nelja korrani päevas (QID) kahe nädala möödudes, mida toksilisuse ilmnedes vähendati.
2. Uuringuplaanis ette nähtud annustamine toimus ainult kaks korda päevas (BD), mida toksilisuse ilmnedes vähendati.

1. uuringu avatud faasis (N=184) tõusis üldine ravile allunute osakaal 66,7%-ni. 2a uuringus (N=99) tõusis üldine ravile allunute osakaal 56,1%-ni.

1. uuringus retsidi veerus 110-st ravile allunud patsiendist 36 (33%), kuid nad kõik, neli patsienti välja arvatud, olid jätkuvalt aktiivsel ravil.

Ravivastuse esinemissagedusi analüüsiti nii patsiendi kui lesiooni kaupa. Tabel 5 annab individuaalsed lesiooni vastusreaktsioonid patsientide kohta, keda raviti Panretin'i geeliga III faasi uuringuis.

Tabel 5. Jälgitavate lesioonide¹ vastusreaktsioonid patsientidel esimese 12 uuringunädala jooksul esialgses pimefaasis.

	Patsiendid etteantud arvu ravile allunud jälgitavate kahjustuskolletega			
	1. uuring		2. uuring	
	Panretin (N=134)	Vehiikel (N=134)	Panretin (N=62)	Vehiikel (N=72)
Ravile allunute arv				
Kahjustus-kolled ^{2,3}	N % ⁴	N % ⁴	N % ⁴	N % ⁴
Vähemalt üks	73 (54.5%)	42 (31.3%)	33 (53.2%)	21 (29.2%)
Vähemalt neli	27 (20.1%)	8 (6.0%)	8 (12.9%)	2 (2.8%)

1. 1. uuring, 6 jälgitavat lesiooni; 2. uuring, kuni 8 jälgitavat lesiooni
2. Igat jälgitavat lesiooni uuriti individuaalselt vastusreaktsiooni suhtes
3. Lesioonide ravile allumine esimese 12 uuringunädala jooksul, esialgses pimefaasis, määratleti vähemalt 4 uuringunädala jooksul (mõne kahjustuse puhul võis ravivastus saada 1. uuringus kinnitust 12 nädala pärast)
4. Protsendi arvutamiseks jagati ravile allunud lesioonidega patsientide arv kogu patsientide arvuga esialgses pimefaasis.

Ühes uuringus allus 29% lesioonidest osaliselt ravile, kuid ei saavutanud kliinilist täielikku ravile allumist esimese 12 ravinädala jooksul, vaid kliiniliselt täielik ravile allumine tekkis alles jätkuva ravi jooksul pärast 12 ravinädalat. Kavandatud aeg osaliselt ravile allunud lesioonide kliiniliselt täieliku ravile allumise saavutamiseks oli 168 päeva. Esialgse ravina soovitatakse Panretin'i geeli manustada kuni 12 nädalat. Lesioone, mis on selle aja jooksul ravile allunud,

võib jätkuvalt geeliga määrada juhul, kui vastusreaktsioon paraneb või püsib stabiilsem, ja ravim on jätkuvalt talutav. Kui saabub lesiooni täielik ravivastus, siis pole ravile allunud lesiooni enam vaja Panretin'i geeliga määrada.

Panretin'i geeli efektiivsuse kohta manustatuna komplitseeritud lesioonidele (näiteks kui esineb lümfödeem) andmed puuduvad.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Kliiniliste uuringute ajal hinnati 9-*cis*-retinoohappe plasmakontsentratsioone AIDS-iga seotud KS lesioonidega patsientidel pärast Panretin'i geeli manustamist mitu korda päevas kuni 60 nädala jooksul. 44 nädala (vahemik 2...44, mediaan 15 nädalat) jooksul jälgiti nende patsientide alarühma, kellel raviti kuni 64 lesiooni (vahemik 4...64, mediaan 11,5 lesiooni). Selles viimases rühmas määratud KS-iga patsientide 9-*cis*-retinoohappe mõõdetavate plasmakontsentratsioonide tase ja sagedus ravimi määrimise järgselt olid võrreldavad tsirkuleeriva, loomulikult esineva 9-*cis*-retinoohappe mõõdetavate plasmakontsentratsioonide taseme ja sagedusega ravimata patsientidel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Toksikoloogia

Naha toksikoloogilises uuringus manustati rottidele 28 päeva jooksul kolm doosi alitretinoiini (0,01%, 0,05% või 0,5%) paikset geeli vormis. Määrimise kohas täheldatud mõjud olid punetus, epidermise paksenemine, ketendus, sarvkihi kadumine. Kliinilis-patoloogilised uuringud näitasid polümorfsete leukotsüütide, monotsüütide absoluutarvu ja monotsüütide protsendi märkimisväärset suurenemist ja lümfotsüütide protsendi vähenemist valgeveres valemis alitretinoiini 0,5% geeliga ravitud rottidel 29. -päeval. Kliinilise keemia hinnangud näitasid oluliselt märkimisväärset keskmise vere urea lämmastiku kontsentratsiooni ja aluselise fosfaasi aktiivsuse suurenemist emastel rottidel 28-päevase ravi järgselt. Seerumi LDL tase suurenes nii isaste kui emaste rottide rühmas 29. -päeval. 14-päevase perioodi järgselt ei olnud bioloogiliselt olulisi hematoloogilisi erinevusi või seerumi biokeemilisi erinevusi. Täheldatud kehakaalumuutuste soolised erinevused olid peamiselt tingitud terminaalkaalude erinevustest. Jätkates ravi 0,5% alitretinoiini geeliga, olid keskmised plasmakontsentratsioonid emastel rottidel üldiselt alla alumist määramispiiri (5 nMol) ja keskmised plasmakontsentratsioonid isastel rottidel olid umbes 200 nMol. Vastupidiselt rottidel saadud tulemustele ei ületanud 9-*cis*-retinoohappe plasmakontsentratsioonid KS-iga patsientidel, kes manustasid Panretin'i geeli, 0,638 ng/ml (2.13 nMol). See väärtus on umbes 1/100 keskmisest isastel rottidel mõõdetud kontsentratsioonist.

Genotoksilisus

Alitretinoiini uuriti potentsiaalse genotoksilisuse suhtes Ames'i testiga, *in vivo* hiirte mikrotoomade testiga, kromosoomide aberratsiooni testiga inimese lümfotsüütidel ja CHO raku mutatsioonitestiga. Ravim ei olnud genotoksiline.

Kartsinogenees, mutagenees, viljakuse häired

Uuringuid alitretinoiini võimaliku kartsinogeensuse määramiseks ei ole läbi viidud. Kuid on hinnatud mutageenset võimet ja alitretinoiin on hinnatud negatiivseks Ames'i testi, *in vivo* hiirte mikrotoomade testi, inimese lümfotsüütide kromosomaalse aberratsiooni testi ja CHO raku mutatsioonanalüüsiga.

Teratogeensus

Erinevate suukaudsete annustega läbi viidud uuringus küülikutel kutsus alitretinoiin esile suurel hulgal väärarenguid, kui seda manustati annuses, mis oli 35 korda suurem inimese paikse ravi annusest. See doos küülikutel andis plasmakontsentratsiooniks 60 korda kõrgema tulemuse kui kõrgeim plasmakontsentratsiooni väärtus KS-ga patsientidel, kes manustasid paiksel Panretin'i geeli. Küülikutel ei täheldatud suuri väärarenguid pärast inimestel paiksel kasutatavast 12--kordselt suurema annuse suukaudset manustamist (mille tulemusena oli plasmakontsentratsioon 60 korda suurem kõrgeimast KS-iga patsientide plasmakontsentratsioonist geeli paiksel manustamisel). Kuid täheldati sternumi lõhestumise sagenemist.

Fototoksilisus

Alitretinoiini fototoksilist potentsiaali uuriti tema keemiliste omaduste ja *in vitro* testidest saadud andmete alusel. Tulemused näitasid, et alitretinoiin neelab valgust UV lainepikkusel ja muutub fotodegradatsioonil teisteks isomeerideks (peamiselt all-*trans*-retinoolhape). On näidatud, et alitretinoiinil on nõrk fotoärritust tekitav võime histidiini ja fotovalgu sidumise alusel. Rakkudel põhinevates *in vitro* analüüsides näitas alitretinoiin nõrka fototoksilisuse potentsiaali.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Etanool
Makrogool 400
Hüdroksüpropüülselluloos
Butüülhüdroksütolueen

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada. Muude paiksete ravimite kasutamist ravitaval KS-i lesioonidel tuleb vältida. Panretin'i geeli ei tohi kasutada samaaegselt toodetega, mis sisaldavad DEET'i.

6.3 Kõlblikusaeg

Avamata: 3 aastat.

Kasutamisel 90 päeva möödumisel tuubi esmakordsest avamisest tuleb tuub ära visata.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Hoida pakend tihedalt suletuna.

Pärast tuubi avamist ravimi manustamiseks tuleb tuubi kork tagasi panna ja tihedalt kinni keerata, et tuub oleks õhukindlalt suletud. Panretin'i geeli avatud tuube tuleb hoida temperatuuril kuni 25 °C ja kaitstuna tugeva valguse ja kuumuse (näiteks otsese päikesevalguse) eest.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Panretin'i geel on saadaval kordvkasutatavas 60 g epoksüvaiguga kaetud alumiiniumtuubis. Igas karbis on üks tuub geeli.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Panretin'i geel sisaldab alkoholi, hoida tuleleegist eemal.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/00/149/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 11. oktoober 2000
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 27. september 2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

Ravimil on müügiluba lõppenud

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV HOIDJA**
- B. MÜÜGILOA TINGIMUSED**
- C. MÜÜGILOA HOIDJA ERIKOHUSTUSED**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

Or

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Saksamaa

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. MÜÜGILOA TINGIMUSED

- **MÜÜGILOA HOIDJALE KEHTESTATUD HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED JA -PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt lisa I: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

- **TINGIMUSED VÕI PIIRANGUD, MIS PUUDUTAVAD RAVIMI OHUTUT JA EFEKTIIVSET KASUTAMIST**

Ei kohaldata.

- **MUUD TINGIMUSED**

Ei kohaldata.

C. MÜÜGILOA HOIDJA ERIKOHUSTUSED

Ei kohaldata.

Ravimil on müügiluba lõppenud

III LISA

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED
TEKST VÄLISPAKENDIL JA TEKST TUUBI SILDIL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Panretin 0,1% geel
alitreinoiin

2. TOIMEAINE SISALDUS

1 g geeli sisaldab 1 mg alitreinoiini (0,1%).

3. ABIAINED

Lisaks sisaldab etanooli, makrogool 400, hüdroksüpropüütselluloosi, butüülhüdroksütolueeni.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Geel, 60 g

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Kasutamiseks nahal.
Enne kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Mitte manustada silma või limaskestadele.
Sisaldab alkoholi, hoida tuleleegist eemal.

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.
Hoida pakend tihedalt suletuna.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT
VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/00/149/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Panretin geel 0,1%

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood

Lisatud on 2D-vöökood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

Ravimil on müügiluba lõppenud

Ravimil on müügiluba lõppenud

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Panretin 0,1% geel Alitretinoiin

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Panretin ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Panretin'i võtmist
3. Kuidas Panretin'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Panretin'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Panretin ja milleks seda kasutatakse

Panretin kuulub ravimite klassi, mis on seotud A-vitamiiniga ja mida nimetatakse retinoidideks.

Panretin'i geeli kasutatakse AIDS-iga seonduva Kaposi sarkoomiga (KS) patsientidel ja see on mõeldud KS-i leesionide raviks:

- ainult naha pinnal olevad leioonid;
- mille puhul ei ole teie HIV ravi olnud tulemusrikas;
- kohtades, kus nahk ega leioon ei ole katki;
- kohtades, kus leiooni ümbritsev nahk ei ole turses;
- või kui teie arst arvab, et muud raviviisid ei sobi teile.

Panretin ei toimi organismisisesele KS-ile.

2. Mida on vaja teada enne Panretin'i võtmist

Ärge võtke Panretin'i:

- kui te olete ülitundlik (allergiline) alitretinoiini või sarnaste retinoide sisaldavate ravimite suhtes
- kui olete selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline
- kui te olete rase
- kui soovite rasestuda
- kui te toidate last rinnaga
- KS-i leioonidel, mis asuvad muude nahakahjustuste läheduses

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Panretin

- Panretini kasutamine kuni 18-aastastel lastel ja noorukitel ei ole heaks kiidetud;
- ärge manustage geeli tundlike kehaosade peale või lähedusse nagu näiteks silmad, ninasõõrmed, suu, tupp, peenisepea, pärasool või pärak.
- ärge manustage geeli terve naha peale KS-i leiooni ümbruses. Panretin'i geel võib põhjustada terve naha ärritust või punetust.

- ärge kasutage putukatõrjevahendeid, mis sisaldavad DEET'i (*N,N*-dietüül-*m*-toluamiid) või muid DEET'i sisaldavaid tooteid Panretin'i geeliga samaaegselt.
- vältige ravitava kehapiirkonna sattumist pikemaks ajaks päikesevalguse või muu ultraviolet (UV) valguse (näiteks päevituslambid) kätte.
- Panretin'i geeli manustamise vahepeal võib naha liigse kuivuse või sügeluse vältimiseks kasutada mineraalõli. Kuid seda ei tohi manustada vähemalt kaks tundi enne ja kaks tundi pärast Panretin'i geeli manustamist.
- viljastumisvõimelises eas olevad naised peavad kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid Panretin'i geeli kasutamise ajal ja ühe kuu jooksul pärast ravi lõppu.

Muud ravimid ja Panretin

Ärge kasutage ravitaval KS-i leioonidel muid tooteid, näiteks nahale kantavaid putukatõrjevahendeid.

Teatage oma arstile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimid.

Panretin koos toidu ja joogiga

On soovitatav jälgida, et A-vitamiini hulk teie dieedis ei ületaks arsti poolt soovitatud annust.

Rasedus

ÄRGE kasutage Panretin'i geeli, kui te olete rase või kavatsete rasestuda. Teie arst annab teile täpsemat informatsiooni selle kohta.

Imetamine

Panretin'i geeli kasutamise ajal ärge toitke last rinnaga. Jälgige hoolega, et laps ei puutuks vastu neid teie naha piirkondi, mida on hiljuti ravitud Panretin'i geeliga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ei ole tõenäoline, et Panretin'i geel mõjutab teie võimet juhtida autot või töötada masinatega.

3. Kuidas Panretin'i võtta

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Esimest korda tuubi avades tehke korgi terava otsaga metallist ohutuskattesesse auk.

Kuidas Panretin'i geeli manustada: kasutamiseks ainult naha pinnal

Ravi algperioodil manustage Panretin'i geeli kaks korda päevas, üks kord hommikul ja üks kord õhtul. Seejärel otsustab arst teie KS-i vastusreaktsiooni ja kõrvalmõjude põhjal, kui sageli peaksite geeli manustama.

Kandke Panretin'i geel puhta sõrmega KS-i leioonide peale. Katke iga ravitava leiooni pind täielikult küllaldase annuse geeliga. Te ei pea geeli leiooni sisse hõõruma. Ärge kandke geeli leiooni ümbritseva terve naha pinnale. Geeli ettevaatlikul manustamisel ainult KS-i leiooni pinnale on võimaliku ärrituse või punetuse oht väiksem. Korrektsel manustamisel jääb pärast manustamise lõpetamist leiooni pinnal pisut geeli näha.

- Otsekohe pärast manustamist pühkige sõrm(ed), millega te geeli manustasite ja terve nahk, kuhu geeli sattus, ühekordselt kasutatava salvrätikuga puhtaks. Peske käed seebi ja veega ning puhastage nahapind, kuhu geeli sattus.
- Laske geelil kuivada kolm kuni viis minutit, enne kui katate ravitava pinna avara rõivastusega. Ärge katke ravitavaid leioone sideme ega mingi muu materjaliga.

- Vannis ja duši all käies on soovitatav kasutada pehmet seepi.
- Kui teil on tunne, et ravimi Panretin'i geel toime on liiga tugev või liiga nõrk, rääkige sellest arstile või apteekrile.
- Ärge käige duši all, vannis ega ujumas vähemalt kolm tundi pärast ravimi manustamist.
- Ärge kratsige ravitavaid piirkondi.
- Panretin sisaldab alkoholi. Hoida tule eest.

Teie arst ütleb teile, kui kaua teie ravi kestab.

- Ärge heituge, kui te ei näe kohe paranemismärke.
- Paranemismärkide ilmnemiseks võib kuluda kuni 12 nädalat.
- Ärge katkestage ravi esimeste paranemismärkide ilmnemisel.
- Võib juhtuda, et peate vähendama igapäevaste manustamiste arvu või lõpetama Panretin'i geeli kasutamise lühikeseks ajaks, kui teil tekib kõrvalmõjusid nahal. On oluline, et peaksite nõu oma arstiga, kes ütleb teile, mida teha.

Kui te kasutate Panretin'i rohkem kui ette nähtud

Panretin'i geeli üleannustamisest ei ole kogemusi.

Kui te unustate Panretin'i kasutada

Ärge võtke kahekordset annust, kui ravim jäi eelmisel korral kasutamata. Manustage järgmine annus tavalisel ajal.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka Panretin põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Kõige tõenäolisemalt võib kõrvaltoimeid esineda kohas, kuhu Panretin'i geeli manustati ja kus tüüpiliselt juhtub kõigepealt punetus. Panretin'i geeli jätkuval manustamisel võivad punetus ja ärritus süveneda ja manustamiskohal võib tekkida paistetust. Kui kõrvaltoimed muutuvad liiga ebamugavaks, kui teil esineb tugev punetus ja ärritus, lööve või valutunne, siis peate paluma oma arsti, et ta annaks teile nõu raviannuse kohandamise suhtes. Enamik patsiente võib jätkata Panretin'i geeli kasutamist, muutes igapäevaste manustamiste arvu. Mõnikord on vajalik ravi katkestada ja teie arst annab teile selle kohta teavet.

Nahapinnal, kuhu on manustatud Panretin'i geeli, on täheldatud alljärgnevaid kõrvaltoimeid:

Väga sage (mida võib esineda rohkem kui ühel kümnest ravi saavast patsiendist):

lööve, ketendamine, ärritus, punetus
lõhenemine, kärnad, koorikud, eritis, nõre
valu, põletustunne, valulikkus
sügelus

Sage (mida võib esineda vähem kui ühel kümnest, kuid rohkem kui ühel sajast ravi saavast patsiendist):

ketendamine, koorumine, naha kuivus
paistetust, põletik
torkiv valu, kihelus
veritsemine
laigud nahal
nahahaavandid

Aeg-ajalt (mida võib esineda vähem kui ühel sajast, kuid rohkem kui ühel 1000 ravi saavast patsiendist):

infektsioon

allergiline reaktsioon

lümfisõlmede suurenemine

naha kahvatus

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Panretin'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Mitte kasutada pärast tuubil märgitud kõlblikkusaja lõppu.

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Hoida pakend tihedalt suletuna. Pärast kasutamist keerake tuubi kork alati tihedalt kinni.

Pärast avamist kasutada ära 90 päeva jooksul.

Panretin'i geeli tuubi avaus on kaetud metallist ohutuskattega. Kui pakendi esmasel avamisel on kattes augud või katet pole näha, siis ÄRGE KASUTAGE toodet ja viige see apteeki tagasi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Panretin sisaldab

- Toimeaine on alitretinoiin. 1 g geeli sisaldab 1 mg alitretinoiini.
- Teised koostisosad on etanool, makrogool 400, hüdroksüpropüültselluloos ja butüülhüdroksütolueen.

Kuidas Panretin välja näeb ja pakendi sisu

Panretin on läbipaistev kollane geel. See on saadaval korduvkasutatavas 60 g epoksüvaiguga kaetud alumiiniumtuubis.

Igas karbis on üks tuub geeli.

Müügiloa hoidja

Eisai GmbH

Lyoner Straße 36

60528 Frankfurt am Main

Saksamaa

E-mail: medinfo_de@eisai.net

Tootja

Eisai Manufacturing Limited

Mosquito Way

Hatfield
Hertfordshire
AL10 9SN
Ühendkuningriik

Or

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

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

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.