

Nebereģistrēotas vaisiņis preparātas

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKU SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Panretin 0,1 % gelis

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

1 g gelio yra 1 mg alitretinoino (0,1 %).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Gelis

Skaidrus geltonas gelis

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Panretin gelis skirtas vietiskai gydyti odos pažeidimams, pacientams, sergantiems su AIDS susijusia Kapoši sarkoma (KS), kai:

- nėra pažeidimų, išopėjimo arba limfedemos
- nereikalingas visceralinės KS gydymas
- pažeidimai nereaguoja į sisteminių antiretrovirusinį gydymą
- netinka radioterapija arba chemoterapija

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Gydymą Panretin turėtų pradėti ir prižiūrėti specialistai, turintys patirties KS gydymo srityje.

Vyrams

Pacientai Panretin turėtų gausiai tepti KS pažeistas odos vietas.

Dozavimas

Pacientai KS pažeistas vietas Panretin turėtų tepti du kartus per dieną. Jeigu reikia, dozę palaipsniui galima didinti iki trijų ar keturių kartų per dieną, atsižvelgiant į individualų toleravimą. Dozė didinti ne dažniau kaip kas dvi savaitės. Dozė turėtų būti pritaikoma kiekvienai pažeistai vietai atskirai. Jeigu kyla toksinė reakcija, tepimo dažnį galima mažinti kaip aprašyta toliau. Nėra duomenų apie Panretin veiksmingumą tepant rečiau kaip du kartus per dieną.

Vietinis odos sudirginimas matuojamas penkiais laipsniais, kaip parodyta 1 lentelėje. Gydymas koreguojamas atsižvelgiant į vietinio gydymo sukeltą toksinį odos sudirginimą, smulkiau apie tai žr. 2 lentelėje.

1 lentelė. Vietinio odos sudirginimo laipsniai

LAIPSNIS	KLINIKINIAI SIMPTOMAI
0 = Nėra sudirginimo	Nėra
1 = Nežymus	Odos spalva – nuo rožinės iki raudonos
2 = Vidutinis	Ryškiai raudona oda, galima edema
3 = Ryškus	Labai raudona oda su edema, su pūslelėmis arba be jų
4 = Labai ryškus	Labai raudona oda, pabrinkimas ir edema su pūslių formavimosi

požymiais ir nekroze arba be jų

2 lentelė. Gydomo koregavimas atsižvelgiant į toksiškumą

VIETINIS ODOS SUDIRGINIMAS (pagal 1 lentelės laipsnius)	GYDYMO YPATUMAI
0, 1 arba 2 laipsniai	Jokie veiksmai, išskyrus stebėjimą, nereikalingi.
3 laipsnis	Gydymą reikia sumažinti arba visiškai nutraukti. Kai odos sudirginimas sumažėja iki 0 ar 1 laipsnio, dozė gali būti padidinta iki dviejų kartų per dieną; didinant dozę kas 2 savaitės atsižvelgti į toleravimą.
4 laipsnis	Kaip ir esant 3 laipsnio sudirginimui. Tačiau gydymo nereikėtų vėl pradėti, jeigu toksiškas pažeidimas atsirado tepant gelį rečiau negu 2 kartus per dieną.

Trukmė

Panretin patartina vartoti ne ilgiau kaip 12 savaičių. Jei efekto nėra po 12 savaičių, gydymą reikia nutraukti. Gydymas gali būti tęsiamas tik tada, kai matomas pagerėjimas ir preparatas toleruojamas. Bet kokio odos pažeidimo gydymas, kliniškai įvertintas kaip visiškai regresuojantis, turi būti nutrauktas.

Atsargumo priemonės prieš ruošiant ar vartojant šį vaistinį preparatą

Prieš tepant gelį ir užtepus reikia nusiplauti rankas; pirštinių mūvėti nebūtina. Prieš velkantis drabužius gelis turi džiūti 3–5 min. Reikia vengti stipriai priglundančių drabužių. Saugotis, kad gelio nepatektų ant sveikos odos aplink pažeistas vietas. Gelio netepti ant akių arba arti akių ir gleivinių. Užtepus gelio mažiausiai 3 valandas tos vietos nešlapinti.

Moterims

Dėl klinikinių duomenų trūkumo preparato saugumas ir efektyvumas moterims nenustatytas; dėl AIDS atsiradusia Kapoši sarkoma moterims serga retai.

Vaikų populiacija

Panretin gelio saugumas ir veiksmingumas jaunesniems nei 18 metų amžiaus vaikams nebuvo nustatytas.

Duomenų nėra.

Panretin vartojimas jaunesniems nei 18 metų amžiaus vaikams ir paaugliams nebuvo patvirtintas.

Vyresnio amžiaus žmonėms

Nėra jokių specialių rekomendacijų vyresnio amžiaus žmonėms (vyresniems kaip 65 metų). Dėl AIDS atsiradusia Kapoši sarkoma tokio amžiaus žmonėms serga nedažnai.

Pacientai, kurių inkstų arba kepenų funkcija sutrikusi

Nėra duomenų apie tai, kad Panretin gelis darytų kokį kenksmingą poveikį žmonėms, sergantiems inkstų nepakankamumu arba kepenų ligomis. Farmakokinetiniai tyrimai parodė, kad vartojant šį preparatą kiekybiškai nustatomos 9-cis-retinoinės rūgšties koncentracijos kraujo plazmoje ribos ir dažnis nekinta, palyginti su natūraliai susidarančia 9-cis-retinoine rūgštimi pacientų, negydytų Panretin gelio, kraujo plazmoje (žr. 5.2 sk.). Teoriškai pacientams, sergantiems inkstų nepakankamumu arba kepenų ligomis, dozės keisti nereikia, tačiau jie turėtų būti dažniau stebimi, o jeigu pajunta neigiamą poveikį, dozė reikia sumažinti arba visiškai nutraukti gydymą.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas apskritai retinoidams, veikliajai medžiagai alitretinoinui arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Nėštumo ir žindymo laikotarpis (žr. 4.6 sk.).
- Jei moteris planuoja pastoti.
- ŠKS sukeltų odos pažeidimų, esančių šalia kitų odos sutrikimų, gydymas.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Retinoidai yra susiję su fotosensibilizacija. Atliekant klinikinius tyrimus nebuvo užregistruota nė vieno fotosensibilizacijos atvejo, tačiau pacientai turėtų saugoti gydomas vietas nuo saulės arba kitų ultravioletinių spindulių (žr. 5.3 sk.).

Patartina, kad kasdien vartojamo vitamino A dozė neviršytų rekomenduojamos normos.

Alitretinoinas gali pakenkti vaisiui, todėl vaisingo amžiaus moterys, gydamosi Panretin geliu, ir dar vieną mėnesį po gydymo, turi naudotis patikimomis kontraceptinėmis priemonėmis (žr. 4.6 sk.).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Nereikėtų tuo pačiu metu skirti kelių vietiškai vartojamų vaistų Panretin gydomiems KS sukeltiems odos pažeidimams gydyti. Tarp Panretin tepimų odą galima patepti neorganiniu aliejumi, kad nesusausėtų ir neniežėtų. Tačiau to nereikėtų daryti 2 valandas prieš ir po Panretin vartojimo.

Nepatartina Panretin gelio vartoti kartu su preparatais, kuriuose yra N,N-dietil-m-toluamido (DEET), pagrindinio vabzdžių atbaidančių preparatų komponento. Tyrimai su gyvūnais parodė, kad DEET, vartojamo kaip pagalbinės medžiagos, toksiškumas padidėja.

Pacientų, kuriems Panretin geliu buvo gydomi daugiau kaip 64 odos pažeidimai, kraujo plazmoje 9-*cis*-retinoinės rūgšties koncentracijos dydis ir dažnis buvo panašūs kaip ir pacientų, negydytų šiuo preparatu. Todėl vaisto sąveika su sisteminiais preparatais mažai tikėtina.

Nėra klinikinių įrodymų apie vaisto sąveiką su sisteminėmis antiretrovirusinėmis medžiagomis, įskaitant proteazių inhibitorius, makrolidų grupės antibiotikus ir imidazolių grupės preparatus, vartojamus grybeliams gydyti. Gali būti, kad sąveika su vaistais, kurie indukuoja CYP izoenzimus, gali sumažinti kraujyje esančio alitretinoino koncentraciją, o kartu gali būti neigiamas poveikis Panretin gelio veikimui.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys

Vaisingo amžiaus moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir paskui bent mėnesį.

Panretin vartojantys vyrai turi imtis atsargumo priemonių, užtikrinančių, kad jų partnerės nepastotų.

Geriamieji retinoidai yra siejami su apsigimimais. Vartojami laikantis vaistinio preparato informacinių dokumentų, vietiškai vartojami retinoidai dėl mažos absorbcijos per odą įprastai lemia mažą sisteminę ekspoziciją.

Vis dėlto galėtų būti individualių veiksnių (pvz., pažeistas odos barjeras, pernelyg didelis vartojimas), dėl kurių sisteminė ekspozicija padidėja.

Triušiams teratogeninis poveikis pasireiškė tada, kai maždaug 60 kartų buvo viršyta žmogaus, gydyto panreatino geliu, koncentracija kraujo plazmoje. Tačiau nėra tiksliai nustatyta, iki kokio lygio

pakyla 9-cis-retinoinės rūgšties koncentracija moters, gydytos panreatino geliu, kraujo plazmoje, palyginti su lygiu, kuris būna natūraliai.

Nėštumas

Panretin nėščiai arba planuojančiai pastoti moteriai vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Jeigu vaistas vartojamas nėštumo metu arba jeigu pacientė pastoja vartodama šį vaistą, gydymą reikia nutraukti.

Žindymas

Nežinoma, ar šis preparatas patenka į motinos pieną. Esant bazinei 9-cis-retinoinės rūgšties koncentracijai kraujo plazmoje, jos koncentracija piene kūdikiui greičiausiai kelia minimalią riziką. Tačiau pradėjus vartoti Panretin gelį dėl galimų nepageidaujamų efektų žindymą reikėtų nutraukti ir nepradėti tol, kol vartojamas šis preparatas.

Reikėtų saugotis, kad naujagimis nesiliestų prie Panretin išteptų vietų. Nepatartina ŽIV infekuotai moteriai žindyti kūdikio, nes taip padidėja rizika užkrėsti naujagimį.

Vaisingumas

Specifinių vyrų arba moterų vaisingumo tyrimų neatlikta. Tačiau alitretinoinas yra teratogeniškas, todėl vyrai ir moterys turi imtis atsargumo priemonių, užtikrinančių, kad partnerės nepastotų.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Panretin gelis gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Nepageidaujamas poveikis, siejamas su Panretin gelio vartojimu, beveik visada būna tik aplikacijos vietose. Dermos pažeidimas tipiškausiai pasireiškia kaip eritema; jeigu gydymas tęsiamas toliau, eritema gali didėti ir atsirasti edema. Toksiškumas, pasireiškiantis intensyvia eritema, edema ir pūslėmis, gali būti gydymą ribojanti priežastis. 69,1 proc. tirtų pacientų, gydytų šiuo preparatu, kilo neigiamų reakcijų aplikacijos vietoje.

3 lentelėje nurodytos nepageidaujamos reakcijos vartojimo vietoje, apie kurias pranešta klinikinių tyrimų su pacientais, sergančiais KS, metu. Nepageidaujamos reakcijos dažnis apibūdinamas taip: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$) ir nedažni (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$). Konkretūs nepageidaujami reiškiniai nurodyti skliausteliuose.

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujami poveikiai pateikti mažėjančio sunkumo tvarka.

3 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta klinikinių tyrimų metu

Organų sistemų klasės (pagal MedDRA)	Labai dažni	Dažni	Nedažni
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai			Limfadenopatija
Nervų sistemos sutrikimai		Parestezija (gėlimas, dilgčiojimas)	
Kraujagyslių sutrikimai		Hemoragija (kraujavimas iš žaizdos ir aplink žaizdą), edema (edema, patinimas, uždegimas), periferinė edema	Flebitas, kraujagyslių pažeidimas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Odos sutrikimai (įtrūkimas, nušašimas, nudrėskimas, šlapiavimas), išbėrimas (eritema, raudonė, pleiskanojimas, sudirginimas, dermatitas), niežulys (peršulys, niežulys)	Odos opos, stiprus šlapiavimas, eksfoliacinis dermatitas (atsisluoksniavimas, lupimasis, pleiskanojimas, aeksfoliacija), odos spalvos pokytis (parudavimas, aplinkinių vietų hiperpigmentacija, pablyškimas), odos išsausėjimas	Celiulitas, pūslelinis išbėrimas, makulopapulinis išbėrimas, alerginė reakcija
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Skausmas (deginimas, skausmas, skausmingumas)		Infekcija, įskaitant bakterinę infekciją

Panretin gelio saugumas buvo įvertintas atliekant klinikinius tyrimus, ištyrus daugiau kaip 469 pacientus, sergančius KS, atsiradusia dėl AIDS. Iš jų 439 buvo gydyti 0,1 proc. alitretinoinu.

Vaistų sukulto odos pažeidimų, odos išopėjimų, skausmo ir bėrimo dažniau būna pacientams, vartojantiems Panretin gelį 4 kartus per dieną; tepantiems rečiau tokių reiškinių būna mažiau. Tačiau padidinus dozę neatsiranda kitų vienodu dažniu kylančių nepageidaujamų reakcijų, pvz., pūslelinės, edemos, eksfoliacinio dermatito ir odos išsausėjimo.

Nedidelio/vidutinio bėrimo atvejų (neatsižvelgiant į priežastis) rečiau buvo pacientams, gydytiems šiuo preparatu mažiau negu 16 savaičių, palyginti su gydytais 16 ar daugiau savaičių (nedidelis – nuo 33 proc. iki 63 proc., vidutinis – nuo 29 proc. iki 43 proc.). Sunkaus odos bėrimo dažnis nepriklausė nuo gydymo trukmės (abiem atvejais – 10 proc.).

Toksinis odos pažeidimas, susijęs su Panretin gelio vartojimu, sumažinamas pakoregavus arba visai nutraukus gydymą (žr. 4.2 sk.).

Aprašytos tik dvi didelės nepageidaujamos reakcijos (tam pačiam pacientui – sepsis ir celiulitas).

Šalutinės reakcijos, siejamos su Panretin geliu, panašios į kitų vietiskai vartojamų vaistų sukeliamas šalutines reakcijas. Nepanašu, kad nepageidaujamas sisteminis poveikis, pastebimas vartojant Panretin gelį, būtų susijęs su geriamaisiais retinoidais, nes kiekybiškai nustatomos 9-cis-retinoinės rūgšties kraujo plazmoje lygis po šio vaistinio preparato vartojimo buvo lyginamas su normaliu cirkuliuojančiu kiekiu, esančiu pacientų, negydytų Panretin geliu, kraujo plazmoje.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

4.9 Perdozavimas

Perdozavimo atvejų nepastebėta.

Sisteminis šalutinis poveikis ūmaus perdozavimo atveju vietiškai vartojant Panretin gelį neįmanomas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė - kiti antinavikiniai preparatai, ATC kodas - LO1XX22

Manoma, kad alitretinoinas veikia netiesiogiai sąveikaudamas su retinoidiniais receptoriais, tačiau tikslus veikimo mechanizmas šiuo preparatu vietiškai gydant odos pažeidimus, kuriuos sukėlė KS, atsiradusi dėl AIDS, nežinomas. Alitretinoinas (9-cis-retinoinė rūgštis), normaliai žmogaus organizme esantis endogeninis hormonas, susijęs su vitaminu A, suriša ir aktyvina visus žinomus retinoidinių receptorių ląstelių viduje subtipus (RAR α , RAR β , RAR γ , RXR α , RXR β , RXR γ). Suaktyvinti receptoriai veikia kaip transkripcijos faktorių ligandai, reguliuojantys specifinių genų ekspresiją. Genų ekspresijos reguliavimas alitretinoinu kontroliuoja ląstelių diferenciacijos ir proliferacijos procesus tiek normaliose, tiek ir neoplastinėse ląstelėse. Panretin gelio veiksmingumas KS sukeltiems odos pažeidimams gydyti gali būti susijęs su alitretinoino gebėjimu *in vitro* inhibuoti KS ląstelių augimą.

Panretin gelis veiksmingas tik vietiniam gydymui ir neturi reikšmės visceralinės KS profilaktikai bei gydymui.

KS sukeltų odos pažeidimų gydymo Panretin geliu duomenys gauti dviejų kontroliuojamų, daugiacentrių randomizuotų ir dvigubai „aklų“ paralelinių grupių III fazės klinikiniuose tyrimuose (4 lentelė). Gydymo atsakas buvo vertinamas pagal AIDS klinikinių tyrimų grupės (ACTG) kriterijus, skirtus KS atsakui į gydymą įvertinti. Duomenys įvertinti pagal AIDS klinikinių bandymų grupės (ACTG) KS pažeidimų vertinimo kriterijus. Pirmajame tyrime buvo įtraukta atviroji fazė (*open label phase*), joje dalyvauti pasisiūle patys pacientai. Antrasis tyrimas buvo atliekamas po atvirosios fazės (2a tyrimas), kurioje dalyvavo tik pacientai, atrinkti iš antrojo tyrimo.

4 lentelė. geriausias atsakas pagal ACTG kriterijus placebo kontroliuojamoje fazėje

	1 tyrimas (TID, QID) ¹		2 tyrimas (BD) ²	
	Panretin N= 134	Tirpiklis N=134	Panretin N=62	Tirpiklis N=72
Visiškas klinikinių simptomų išnykimas (CCR), %	0,7	0,0	1,6	0,0
Dalinis klinikinių simptomų išnykimas (PR), %	34,3	17,9	35,5	6,9
Stabili liga, %	50,0	59,0	43,5	58,3
Ligos progresavimas, %	14,9	23,1	19,4	34,7

Bendrasis atsakas, %	35,1	17,9 p = 0,002	37,1	6,9 p = 0,00003
----------------------	------	-------------------	------	--------------------

1. Protokole apibrėžtas vartojimo režimas: tepama tris kartus per dieną (TID) didinant iki keturių kartų per dieną (QID) po dviejų savaičių; jeigu atsiranda šalutiniai toksiniai reiškiniai, dozė mažinama.
2. Protokole apibrėžtas vartojimo režimas: tepama du kartus per dieną (BD), jeigu atsiranda šalutiniai toksiniai reiškiniai, dozė mažinama.

1 stadijoje (N = 184) bendrasis atsako dažnis padidėjo iki 66,7 proc. 2a stadijoje (N = 99) bendrasis atsako dažnis padidėjo iki 56,1 proc.

1 stadijoje iš 110 pacientų 36 (33 proc.) liga recidyvavo dar tuo metu, kai visi dalyviai buvo aktyviai gydomi.

Reakcijų dažnis buvo analizuojamas tiek paciento kaip tiriamo vieneto, tiek ir viso tyrimo atžvilgiu. 5 lentelėje parodyta individualių odos pažeidimų reakcijų dažnis pacientams, 3 stadijoje gydytiems Panretin geliu.

5 lentelė. Representacinių/indikacinių pažeidimų atsakas pacientams per 12 viengubai „aklos“ tyrimo fazės savaitių

	Pacientai su nustatytu representacinių/indikacinių pažeidimų atsaku (CCR arba PR)			
	1 stadija		2 stadija	
	Panretin (N = 134)	Tirpiklis (N = 134)	Panretin (N=62)	Tirpiklis (N = 72)
Reakcijų skaičius				
Pažeidimai ^{2,3}	N % ⁴	N % ⁴	N % ⁴	N % ⁴
Mažiausiai vienas	73 (54,5%)	42 (31,3%)	33 (53,2%)	21 (29,2%)
Mažiausiai keturi	27 (20,1%)	8 (6,0%)	8 (12,9%)	2 (2,8%)

1. I tyrimas – taikoma 6 representaciniams pažeidimams; II tyrimas – taikoma iki 8 representacinių pažeidimų.
2. Kiekvieno pažeidimo atsakas įvertintas individualiai.
3. Pažeidimų reakcija per pirmas 12 savaičių viengubai „aklos“ stadijos metu nepakito per paskutines 4 tyrimų savaites (I stadijoje reakcijos patvirtinimas esant tam tikriems pažeidimams galimas tik po 12 savaičių).
4. Procentiškai apskaičiuotas pacientų su reaguojančiais odos pažeidimais skaičius pagal bendrąjį pacientų skaičių viengubai „aklos“ stadijos metu.

29 proc. pažeidimų iš dalies išnyko klinikiniai simptomai (PR), tačiau visiškai klinikinių simptomų išnykimas (CCR) nepasiektas per 12 gydymo savaičių; jiems klinikiniai simptomai visiškai išnyko pratęsus gydymą dar 12 savaičių. Iš viso tokie pacientai buvo gydyti 168 dienas. Rekomenduojama pradinį gydymą Panretin geliu tęsti iki 12 savaičių. Odos pažeidimus, tuo metu reaguojančius į gydymą, galima toliau gydyti su sąlyga, kad yra pagerėjimas arba nėra pablogėjimo ir pacientas preparatą toleruoja. Visiškai išnykus klinikiniams simptomams gydymas Panretin geliu turėtų būti nutraukiamas.

Nėra duomenų apie Panretin gelio veiksmingumą gydant komplikuotus odos pažeidimus (pvz., esant limfedemai).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Klinikinių tyrimų metu buvo tirta 9-cis-retinoinės rūgšties koncentracija kraujo plazmoje pacientams, turintiems odos pažeidimų, kuriuos sukėlė KS, atsiradusi dėl AIDS, ir 60 savaičių daug kartų vartojusiems Panretin gelį. Šiems pacientams gydyta iki 64 žaizdų (dažnis – 4–64, vidutiniškai 11,5 žaizdos), trukmė – iki 44 savaičių (dažnis – 2–44, vidutiniškai 15 savaičių). Pacientų,

gydytų Panretin geliu, 9-cis-retinoinės rūgšties koncentracija kraujo plazmoje buvo panaši į koncentraciją pacientų, nevartojusių šio vaistinio preparato, plazmoje.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Toksiškumas

Trys alitretinoino dozės (0,01, 0,05 arba 0,5 proc.) pagal vietiškai vartojamo gelio formulę 28 dienas buvo duodamos žiurkėms, siekiant nustatyti vaistinio preparato toksiškumą. Aplikacijų vietoje buvo pastebėti tokie reiškiniai: eritema, epidermio sustorėjimas, pleiskanojimas ir raginio sluoksnio išnykimas. Klinikinė patologija vertinta absoliučiu polimorfonuklearinių leukocitų, monocitų skaičiumi, procentiniu monocitų skaičiumi ir procentiniu limfocitų skaičiaus sumažėjimu žiurkėms, 29 dienas gavusioms alitretinoino. Klinikinė cheminė analizė parodė biologiškai svarbų vidurinio BUN ir šarminės fosfatazės kiekio padidėjimą patelių grupėje po 28 dienų. Serumo LDL abiejose grupėse, patinų ir patelių, padidėjo 29 dieną. Pirmąsias 14 dienų nebuvo jokių biologiškai svarbių kraujo ląstelių ar serumo cheminės sudėties skirtumų. Pastebėti vidutinio širdies - kūno svorio skirtumai buvo iš esmės priskirti terminalinio kūno svorio skirtumui. Žiurkių patelėms, gavusioms 0,5 proc. gelio, plazmos koncentracijos vidurkis buvo mažesnis už nustatomą ribą (5 nMol), o plazmos koncentracijos vidurkis patinams – apie 200 nMol. Skirtingai negu bandomųjų žiurkių, 9-cis-retinoinės rūgšties koncentracija pacientų, sergančių KS ir vartojančių Panretin gelį, plazmoje niekad neviršijo 0,638 ng/ml (2,13 nMol). Šis lygis yra maždaug 1/100 koncentracijos dalis, nustatyta žiurkių patinų plazmoje.

Genotoksiškumas

Genotoksinis alitretinoino potencialas nustatytas *Ames* testu, tiriant pelių mikrobranduolėlius *in vivo*, atliekant žmogaus limfocitų chromosomų aberacijos testą ir CHO ląstelių mutacijos testą. Šis medicininis preparatas buvo negenotoksiškas.

Karcinogenezė, mutagenezė, vaisingumo sutrikimai

Nebuvo atlikta tyrimų karcinogenetiniams alitretinoino poveikiui nustatyti. Tačiau buvo tiriamas mutageninis alitretinoino potencialas: gauti neigiami *Ames* testo, pelių mikrobranduolėlių tyrimo *in vivo*, žmogaus limfocitų chromosomų aberacijos testo ir CHO ląstelių mutacijos testo rezultatai.

Teratogeniškumas

Buvo atliekamas geriamosios dozės poveikio triušiams tyrimas. Alitretinoinas, skiriamas 35 kartus didesnėmis dozėmis negu didžiausia žmogui taikoma dozė, indukavo dideles malformacijas. Šios dozės triušių kraujyje buvo daugiau kaip 60 kartų didesnės negu pacientų, sergančių KS ir vartojančių Panretin gelį. Tiriant triušius nebuvo pastebėta jokių malformacijų skiriant vaistą *per os* 12 kartų didesnėmis dozėmis negu didžiausia žmogui taikoma dozė (dėl to koncentracija triušių kraujyje buvo 60 kartų didesnė negu pati didžiausia koncentracija plazmoje, nustatyta pacientams, vietiškai vartojantiems Panretin gelį). Tačiau buvo pastebėta, kad dažniau būna nesusiformavusio krūtinkaulio atvejų.

Fototoksiškumas

Alitretinoino fototoksinis potencialas buvo vertintas remiantis jo cheminėmis savybėmis ir tyrimų *in vitro* duomenimis. Rezultatai rodo, kad alitretinoinas sugeria UV spektro spindulius ir degraduoja į fotoizomerus (dažniausiai *all-trans*-retinoinę rūgštį. Alitretinoinas yra silpnas fotoiritantas, besijungiantis su histidinu ir fotoproteinu. Remiantis citologinių tyrimų *in vitro* duomenimis, alitretinoino fototoksinis potencialas mažas.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Etanolis
Makrogolis 400
Hidroksiopropilceliuliozė
Butilhidroksitoluenas

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima. Gydant KS sukeltus odos pažeidimams reikia nevartoti kitų vietinių medikamentų. Panretin gelio negalima vartoti kartu su preparatais, kuriuose yra DEET.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarius: 3 metai

Pradėjus vartoti: praėjus 90 dienų po pirmojo tūbelės atidarymo, tūbelę su vaistinio preparato likučiais reikia išmesti.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Pakuotę laikyti sandariai.

Po tūbelės atidarymo vartojimui tūbelės dangtelį reikia sandariai uždaryti. Atidarytas Panretin gelio tūbelės laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos ir karščio (pvz., nuo tiesioginių saulės spindulių).

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Panretin gelis tiekiamas daugkartinio vartojimo 60 g aliumininėje epoksidu padengtoje tūbelėje. Dėžutėje būna viena gelio tūbelė.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Panretin gelyje yra alkoholio, tad jį reikia saugoti nuo atviros liepsnos.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/00/149/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2000 m. spalio 11 d.
Paskutinio perregistravimo data: 2010 m. rugsėjo 27 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje:
<http://www.ema.europa.eu>.

Neberegistruotas vaistinis preparatas

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJOS IŠLEIDIMĄ
- B. REGISTRACIJOS SĄLYGOS
- C. SPECIFINIAI ĮPAREIGOJIMAI REGISTRUOTOJUI

Neberegistruotas vaistinis preparatas

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJOS IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

Or

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Vokietija

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. REGISTRACIJOS SĄLYGOS

- **TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, TAIKOMI REGISTRUOTOJUI**

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo ([preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

- **SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

Nereikia.

- **KITOS SĄLYGOS**

Nereikia.

C. SPECIFINIAI ĮPAREIGOJIMAI REGISTRUOTOJUI

Nereikia.

Neberegiſtruotas vaistinis preparatas

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

Neberegiuotus vaistinis preparatus

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS**TEKSTAS ANT IŠORINĖS DĖŽUTĖS IR TŪBELĖS ETIKETĖS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Panretin 0,1 % gelis
alitreinoinas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

1 g gelio yra 1 mg alitreinoino (0,1 %)

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra etanolio, makrogolio 400, hidroksipropilceliuliozės, butilhidroksitolueno.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Gelis, 60 g

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Vartoti ant odos.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Negalima tepti akių arba gleivinių.
Sudėtyje yra alkoholio, saugoti nuo atviros liepsnos.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.
Pakuotę laikyti sandarią.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖSDĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/00/149/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Panretin 0,1 % gelis

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

B. PAKUOTĒS LAPELIS

Nebereģistrētas vaistinis preparātas

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Panretin 0,1% gelis alitretinoinas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Panretin ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Panretin
3. Kaip vartoti Panretin
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Panretin
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Panretin ir kam jis vartojamas

Panretin priklauso vaistų, kurie panašūs į vitaminą A ir yra vadinami retinoidais, grupei.

Panretin vartojamas pacientams, sergantiems su AIDS susijusia Kapoši sarkoma (KS), gydyti KS sukeltiems pažeidimams:

- kurie yra tik odoje
- kurie nepasiduoda Jums taikomam ŽIV gydymui
- tose vietose, kur oda ar jos pažeidimai nesutrūkinėjusi
- tose vietose, kur oda aplink pažeidimus nepatinusi
- jeigu Jūsų gydytojas mano, kad kitoks gydymas netinka.

Panretin negydo vidinės kūno KS.

2. Kas žinotina prieš vartojant Panretin

Panretin vartoti negalima:

- jeigu yra alergija alitretinoinui arba panašioms vaistams, kurių sudėtyje yra retinoidų;
- jeigu yra alergija bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu esate nėščia;
- jeigu planuojate pastoti;
- jeigu esate žindydė;
- jeigu KS sukelti pažeidimai yra arti vietų, apimtų kitų odos ligų.

Specialių atsargumo priemonių reikia

- Panretin vartojimas jaunesniems nei 18 metų amžiaus vaikams ir paaugliams nebuvo patvirtintas;
- jeigu pažeista oda yra šalia jautrių kūno vietų (akių, šnervių, burnos, lūpų, makšties, varpos galvutės, tiesios žarnos, išangės), šio gelio nevartokite;
- netepkite gelio ant sveikos odos aplink KS pažeistą vietą, nes jis gali sukelti nelauktą sveikos odos sudirgimą arba paraudimą;

- kartu su geliu nevirtokite vabzdžių repelentų turinčių DEET (N, N-dietil-m-toluamido) ar kitų medžiagų, kuriose yra DEET;
- stenkitės nebūti ilgai saulėje arba ultravioletiniuose spinduliuose (pvz., soliariume);
- kad oda per daug neišsausėtų ir neniežėtų, tarp tepimų Panretin geliu ją galima patepti mineraliniu aliejumi, tačiau to nereikia daryti dvi valandas prieš ir po Panretin gelio vartojimo;
- moterys, galinčios pastoti, vartodamos Panretin gelį ir dar vieną mėnesį baigusios gydymą turi naudotis efektyviomis kontraceptinėmis priemonėmis.

Kiti vaistai ir Panretin

Vietų, pažeistų KS, netepkite kitomis medžiagomis, pvz., repelentais.

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigijamus be recepto, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Panretin vartojimas su maistu ir gėrimais

Vitamino A patartina vartoti tik tiek, kiek paskyrė gydytojas.

Nėštumas

NEVARTOKITE Panretin, jeigu esate nėščia ar manote, kad pastojote. Jūsų gydytojas suteiks daugiau informacijos.

Žindymo laikotarpis

Jei vartojate Panretin, kūdikio nežindykite. Žiūrėkite, kad kūdikis neprisiliestų prie vietų, išteptų Panretin geliu.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Panretin nedaro poveikio gebėjimui vairuoti ar valdyti mechanizmus.

3. Kaip vartoti Panretin

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Atidarydami pirmą kartą foliją pradurkite pažymėta kamštelio dalimi.

Kaip vartoti Panretin: vartoti tik ant odos

Iš pradžių Panretin tepkite du kartus per dieną – iš ryto ir vakare. Paskui, atsižvelgdamas į KS atsaką ir šalutinį poveikį, Jūsų gydytojas nuspręs, kaip dažnai turite vartoti Panretin.

Panretin ant KS pažeistos odos tepkite švari pirštu. Ant viso gydomo pažeidimo užtepkite storą gelio sluoksnį; įtrinti nereikia. Netepkite gelio ant sveikos odos aplink pažeidimą, kad ji nesudirgtų ir neparaustų. Jeigu gelis užteptas taisyklingai, jo šiek tiek turi matytis ant pažeidimo paviršiaus.

- Užtepe gelį iš karto su vienkartinė medžiaga nušluostykite pirštą(-us) ir sveiką odą, jeigu ant jos pateko gelio.
- Prieš velkantis drabužius užteptam geliui reikia leisti 3–5 minutes džiuoti. Netvarstykite gydomų vietų.
- Duše arba vonioje prauskitės su švelniu muilu.
- Jeigu manote, kad Panretin veikia per stipriai arba per silpnai, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Mažiausiai tris valandas po paskutinio tepimo nesiprauskite duše, nesimaudykite vonioje ir neplaukiokite.
- Gydomas vietas saugokite nuo įdrėskimų.
- Panretin sudėtyje yra alkoholio, saugoti nuo atviros liepsnos.

Jūsų gydytojas pasakys, kiek laiko truks gydymas.

- Nenusiminkite, jei nepastebėsite greito pagerėjimo.
- Gali prireikti iki 12 savaičių, kad būklė pradėtų gerėti.
- Pasirodžius pirmiesiems pagerėjimo požymiams gydymo nenutraukite.
- Jei atsirado nepageidaujamų reiškinių, tepimų skaičių gali tekti sumažinti arba trumpam nutraukti Panretin vartojimą. Būtinai pasitarkite su gydytoju, jis pasakys, ką daryti.

Ką daryti pavartojus per didelę Panretin dozę?

Panretin perdozavimo atvejų nebuvo.

Pamiršus pavartoti Panretin

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę. Kitą kartą tepkite įprastu laiku.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Panretin, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Šalutinis poveikis dažniausiai pasireiškia tų vietų, kur buvo tepamas gelis, paraudimu. Jeigu Panretin vartojamas toliau, paraudimas ir sudirginimas didėja, tepama vieta paburksta. Jei atsirado šalutinis poveikis – intensyvus paraudimas ir sudirginimas, bėrimas, tinimas, skausmas, jeigu jaučiatės nemalonai, pasitarkite su gydytoju dėl dozės koregavimo. Dauguma pacientų gali toliau vartoti Panretin sumažinę tepimų skaičių. Kartais gydymą gali tekti nutraukti. Jūsų gydytojas apie tai Jus informuos.

Vartojant Panretin pastebėti tokie šalutiniai reiškiniai:

Labai dažni (gali pasireikšti daugiau negu 1 iš 10 gydytų pacientui)

Išbėrimas, pleiskanojimas, sudirginimas, paraudimas.

Įtrūkimas, nušašimas, lupimasis, šlapiavimas.

Skausmas, deginimas, skausmingumas.

Niežulys.

Dažni (gali pasireikšti mažiau negu 1 iš 10, tačiau daugiau negu 1 iš 100 gydytų pacientų)

Pleiskanojimas, lupimasis, odos išsausėjimas.

Paburkimas, uždegimas.

Dilginimas, peršėjimas.

Kraujavimas.

Odos spalvos pokytis.

Odos opos.

Reti (gali pasireikšti mažiau negu 1 iš 100, tačiau daugiau negu 1 iš 1000 gydytų pacientų):

Infekcija.

Alerginės reakcijos.

Padidėję limfmazgiai.

Odos blyškumas.

Jei šalutiniai poveikiai nemalonūs, skubiai kreipkitės į savo gydytoją.

Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Panretin

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant tūbelės galo nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Pakuotę laikyti sandariai. Pavartoję gelį tūbelę visada sandariai užsukite dangteliu.

Atidarius suvartokite per 90 dienų.

Panretin gelio tūbelės anga uždengta apsaugine metalo folija. Jeigu pirmą kartą atidarius tūbelę folijos nėra arba ji pradurta, NEVARTOKITE gelio ir grąžinkite jį į vaistinę.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Panretin sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra alitretinoinas. 1 g gelio yra 1 mg alitretinoino.
- Pagalbinės medžiagos yra etanolis, makrogolis 400, hidroksipropilceliuliozė ir butilhidroksitoluenas.

Panretin išvaizda ir kiekis pakuotėje

Panretin – skaidrus geltonas gelis. Jis tiekiamas daugkartinio vartojimo 60 g aliumininėse epoksidu padengtose tūbelėse.

Dėžutėje yra viena gelio tūbelė.

Registruotojas

Eisai GmbH

Lyoner Straße 36

60528 Frankfurt am Main

Vokietija

E-mail: medinfo_de@eisai.net

Gamintojas

Eisai Manufacturing Limited

Mosquito Way

Hatfield

Hertfordshire

AL10 9SN

Jungtinė Karalystė

Or

Eisai GmbH

Lyoner Straße 36

60528 Frankfurt am Main

Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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)

Ireland

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

Ísland

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

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)

Slovenija

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

Slovenská republika

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

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)

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Neberegistruotas vaistinis preparatas