

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Panretin 0,1% gel

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 g gel bevat 1 mg alitretinoïne (0,1%).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Gel

Doorzichtige, gele gel

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Panretin-gel is geïndiceerd voor de plaatselijke behandeling van cutane laesies bij patiënten met AIDS-verwant Kaposi-sarcoom (KS) wanneer:

- laesies niet vergezeld gaan met zweervorming of lymfoedeem
- geen behandeling van visceraal KS vereist is
- laesies niet reageren op systemische antiretrovirale therapie
- radiotherapie en chemotherapie niet aangewezen zijn

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Behandeling met Panretin mag slechts worden aangevangen en gehandhaafd door specialisten met ervaring in de behandeling van patiënten met KS.

Mannen

Patiënten dienen Panretin op cutane KS-laesies in voldoende mate aan te brengen zodat elke laesie met een rijkelijke laag gel is bedekt.

Frequentie van aanbrengen

In het begin dienen de patiënten Panretin tweemaal daags op cutane KS-laesies aan te brengen. De frequentie van het aanbrengen kan stapsgewijs tot drie- à viermaal per dag worden verhoogd, al naargelang de tolerantie van de individuele laesie, waarbij de tijd tussen de dosisverhogingen minstens twee weken dient te zijn. De frequentie van het aanbrengen dient aan elke laesie afzonderlijk te worden aangepast. Indien toxiciteit optreedt op de plaats van aanbrengen, kan de frequentie van het aanbrengen worden verminderd zoals hierna is beschreven. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de werkzaamheid van Panretin wanneer deze minder dan tweemaal daags wordt aangebracht.

Plaatselijke dermale irritatie kan aan de hand van de schaal van vijf punten, afgebeeld in Tabel 1, worden beoordeeld. Tabel 2 bevat richtlijnen voor aanpassing van de behandeling genoodzaakt door toxiciteit ten gevolge van lokale dermale behandeling.

Tabel 1 Beoordeling van lokale dermale irritatie

GRAAD	BEPALING VAN KLINISCHE VERSCHIJNSELEN
0 = Geen reactie	Geen
1 = Mild	Duidelijke roze tot rode kleuring
2 = Matig	Verhoogde roodheid, mogelijk oedeem
3 = Sterk	Zeer rood, met oedeem, met of zonder blaasjes
4 = Zeer sterk	Diep rood, zwelling en oedeem met of zonder tekenen van de vorming van bullae en necrose

Tabel 2 Richtlijnen voor beperking toxiciteit door behandelingsaanpassing

LOKALE DERMAL E IRRITATIE (Beoordeeld volgens Tabel 1)	AANPASSING VAN BEHANDELING
Graad 0, 1 of 2	Geen actie vereist behalve verdergaan met bewaking.
Graad 3	De behandeling minder frequent toepassen of staken. Wanneer de dermale irritatie verbetert tot graad 0 of 1, mag de behandeling van tweemaal daags worden hervat, met verhoging om de twee weken al naargelang de tolerantie.
Graad 4	Zelfde als voor irritatie van graad 3. De behandeling mag echter niet worden hervat indien toxiciteit van graad 4 is opgetreden bij een applicatiefrequentie van minder dan tweemaal daags.

Duur van behandeling

Er wordt aanbevolen Panretin tijdens de eerste behandelingsperiode gedurende maximaal 12 weken op laesies aan te brengen. Voor laesies waarbij na 12 weken geen vermindering in oppervlakte en/of hoogte is aangetoond, dient de behandeling te worden gestaakt.

Voor laesies waarbij na 12 weken wel vermindering in oppervlakte en/of hoogte is aangetoond, mag de behandeling worden voortgezet op voorwaarde dat de verbetering aanhoudt of op z'n minst de respons blijft aanhouden, en het product nog steeds wordt verdragen. Behandeling van een laesie die volgens klinische beoordeling volledig is hersteld, moet worden gestaakt.

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel

De patiënten dienen voor en na het aanbrengen hun handen te wassen; het dragen van handschoenen is niet nodig.

De gel drie tot vijf minuten laten drogen voordat er een doek op wordt gelegd. Sluitende verbanden dienen vermeden te worden.

Er dient op gelet te worden dat geen gel op de normale huid rond de laesies wordt aangebracht.

De gel niet aanbrengen op of nabij de ogen of mucosale oppervlakken van het lichaam.

Gedurende minstens drie uur na het aanbrengen dient het nemen van een douche of bad, of zwemmen, te worden vermeden.

Vrouwen

De veiligheid en werkzaamheid bij vrouwen zijn bij gebrek aan voldoende klinische gegevens niet vastgesteld. AIDS-verwant Kaposi-saroom komt weinig bij vrouwen voor.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Panretin-gel zijn niet vastgesteld bij kinderen jonger dan 18 jaar.

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Panretin is niet goedgekeurd voor gebruik bij kinderen en adolescenten onder de 18 jaar.

Oudere mannen

Er zijn geen speciale aanbevelingen voor gebruik bij oudere mannen (ouder dan 65).

AIDS-verwant Kaposi-saroom komt weinig voor in deze groep.

Patiënten met nier- of leveraandoening

Er zijn geen gegevens aangaande het gebruik van Panretin-gel bij patiënten met nierinsufficiëntie of leverziekte. Volgens farmacokinetische studies zijn de range en frequentie van detectie van kwantificeerbare plasmaconcentraties van 9-*cis*-retinoïnezuur in patiënten met KS na aanbrengen van het geneesmiddel vergelijkbaar met de range en frequentie van detectie van kwantificeerbare plasmaconcentraties van circulerend 9-*cis*-retinoïnezuur van natuurlijke oorsprong in onbehandelde personen (zie rubriek 5.2). Theoretisch gezien is geen aanpassing van de dosis bij patiënten met nierinsufficiëntie of leverziekte vereist, maar wel moeten deze patiënten zorgvuldig worden bewaakt en de behandelingsfrequentie verminderd worden indien ze bijwerkingen ondervinden.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor retinoïden in het algemeen, voor de werkzame stof alitretinoïne of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Zwangerheid en borstvoeding (zie rubriek 4.6).
- Vrouwen die zwanger willen worden.
- Behandeling van KS-laesies nabij andere huidaandoeningen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De groep van de retinoïden is in verband gebracht met fotosensibiliteit. Er zijn geen meldingen van fotosensibiliteit in verband met het gebruik van Panretin-gel in de klinische studies. Patiënten dienen echter gewaarschuwd te worden om de behandelde plekken zo min mogelijk aan zonlicht of ander ultraviolet (UV) licht bloot te stellen. (Zie rubriek 5.3)

Er wordt aanbevolen om met de dagelijkse dosis vitamine A uit de voeding de aanbevolen dagelijkse dosis niet te overschrijden.

Alitretinoïne kan schade aan de foetus veroorzaken. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten tijdens de behandeling met Panretin-gel (zie rubriek 4.6) tot en met een maand na het staken van de behandeling een betrouwbaar anticonceptivum gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het gebruik van andere lokale geneesmiddelen op met Panretin behandelde KS-laesies dient te worden vermeden. Minerale olie mag tussen behandelingen met Panretin-gel worden gebruikt om overmatig uitdrogen of jeuk te voorkomen. Minerale olie mag echter niet gedurende minstens twee uur voor en na de behandeling met Panretin-gel worden aangebracht.

Het verdient aanbeveling dat patiënten Panretin-gel niet tegelijk aanbrengen met producten die *N,N*-diethyl-*m*-toluamide (DEET) bevatten, een veel voorkomend bestanddeel van insectwerende middelen. Toxicologische studies bij dieren hebben verhoogde DEET-toxiciteit aangetoond wanneer DEET deel uitmaakt van de samenstelling.

De range en frequentie van detectie van kwantificeerbare plasmaconcentraties van 9-*cis*-retinoïsch zuur in patiënten met KS die het geneesmiddel op maximaal 64 laesies aanbrengen, zijn vergelijkbaar met de respectieve waarden bij onbehandelde patiënten. De kans op interacties met systemische middelen is dus laag.

Er is geen klinisch bewijs geleverd in vehiculum-gecontroleerde studies voor interacties met systemische antiretrovirale agentia, inclusief proteaseremmers; antibiotica van de groep macroliden en azole schimmelmiddelen. Hoewel geen gegevens beschikbaar zijn, is er kans dat de gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die CYP-isozymen induceren het

alitretoïnegehalte in de circulatie verminderen, met een mogelijk negatief effect op de werkzaamheid van Panretin-gel.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbare vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten effectieve anticonceptiva gebruiken tijdens en gedurende een maand na het staken van de behandeling.

Mannen die Panretin gebruiken dienen voorzorgen te treffen om te voorkomen dat hun vrouwelijke partners zwanger raken

Zwangerschap

Oraal toegediende retinoïden zijn in verband gebracht met congenitale afwijkingen. Bij gebruik overeenkomstig de voorschrijfinformatie wordt in het algemeen aangenomen dat lokaal toegediende retinoïden leiden tot lage systemische blootstelling wegens minimale opname via de huid. Er zouden echter individuele factoren kunnen zijn (bijv. beschadigde huidbarrière, overmatig gebruik) die bijdragen aan een hogere systemische blootstelling.

Er is aangetoond dat alitretoïne in konijnen teratogeen is in een dosis die plasmaconcentraties opleverde die ongeveer gelijk waren aan 60 maal de hoogst geobserveerde plasmaconcentratie in mannelijke patiënten met KS na lokale toediening van het gel. Maar het is momenteel nog niet zeker in welke mate de lokale behandeling met Panretin-gel van vrouwen met KS de plasmaconcentraties van 9-*cis*-retinoïnezuur zal doen toenemen boven de natuurlijk optredende gehalten; daarom is Panretin gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3) bij zwangerschap of bij vrouwen die zwanger willen worden. Indien het product wordt gebruikt tijdens een zwangerschap of indien de patiënt zwanger wordt terwijl zij dit geneesmiddel gebruikt, dient de behandeling te worden gestaakt.

Borstvoeding

Het is niet bekend of dit geneesmiddel in de moedermelk wordt uitgescheiden. Op basis van de plasmaconcentraties die in patiënten zijn gemeten, zullen de melkconcentraties van 9-*cis*-retinoïnezuur waarschijnlijk een laag risico vormen voor de zuigeling. Maar vanwege mogelijke bijwerkingen van Panretin-gel op zuigelingen, dienen de moeders de borstvoeding te staken voordat ze het geneesmiddel gebruiken en geen borstvoeding te geven terwijl ze het gebruiken.

Er dient op gelet te worden dat pasgeborenen niet in aanraking komen met plaatsen van de huid waarop Panretin-gel recentelijk is aangebracht. Er wordt aanbevolen dat moeders met HIV geen borstvoeding geven teneinde het risico van transmissie van de virus uit te sluiten.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen specifieke onderzoeken uitgevoerd bij mannen of vrouwen. Alitretoïne is echter teratogeen, daarom dienen zowel mannen als vrouwen adequate voorzorgen te treffen om te voorkomen dat vrouwelijke partners zwanger raken.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Panretin-gel is voor cutaan gebruik en zal waarschijnlijk de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen niet beïnvloeden.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen in verband met het gebruik van Panretin-gel in AIDS-verwant KS deden zich bijna uitsluitend voor op de plaats van aanbrengen. De dermale toxiciteit begint typisch als erytheem; verdere toepassing van Panretin-gel kan het erytheem doen toenemen en tot oedeem leiden. Dermale toxiciteit kan tot beperking van de behandeling leiden vanwege intensief erytheem, oedeem en blaasvorming. Bij toepassing van Panretin-gel hebben 69,1% van de patiënten bijwerkingen op de plaats van aanbrengen ondervonden.

Zoals zichtbaar is in Tabel 3, is melding gemaakt van de volgende bijwerkingen welke in verband worden gebracht met het aanbrengen van het geneesmiddel op de applicatieplaats tijdens klinische studies in patiënten met KS. Op basis van de frequentie worden de bijwerkingen geclassificeerd als zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$) en soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$). De verbatim termen namen van de bijwerkingen staan tussen haakjes.

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 3 Bijwerkingen gemeld bij patiënten in klinische onderzoeken

Stelsel/orgaanclassificatie (terminologie volgens MedDRA)	Zeer vaak	Vaak	Soms
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			Lymfadenopathie
Zenuwstelselaandoeningen		Paresthesie (steken, tintelen)	
Bloedvataandoeningen		Hemorragie (bloeding van of rond laesies), oedeem (oedeem, zwelling, ontsteking), perifere oedeem	Flebitis, vasculaire aandoening
Huid- en onderhuidaandoeningen	Huidaandoening (barstjes, korst, korstvorming, excoriatie, drainage, afgifte van vocht), rash (erytheem, roodheid, schilferen, irritatie, dermatitis), pruritus (jeuken, pruritus)	Huidulcus, sereuze drainage, exfoliatieve dermatitis (schilferen, vervelling, afschilferen, exfoliatie), huidverkleuring (bruine verkleuring, omringende hyperpigmentatie, bleker), droge huid	Cellulitis, vesiculobulleuze rash, maculo-papulaire rash, allergische reactie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pijn (branderig gevoel, pijn, pijnlijk aanvoelen)		Infectie, inclusief bacteriële infectie

De veiligheid van Panretin-gel is geëvalueerd in klinische studies bij meer dan 469 patiënten met AIDS-verwant KS, waarvan er 439 werden behandeld met een alitretinoïneconcentratie van 0,1%.

Met het geneesmiddel verband houdende huid-aandoening, huidzweer, pijn en uitslag blijken meer voor te komen bij patiënten die Panretin-gel viermaal per dag aanbrengen dan bij patiënten die de gel minder vaak aanbrengen. Daarentegen blijkt het optreden van andere, met het geneesmiddel verband houdende bijwerkingen die eveneens vaak voorkomen, zoals pruritus, oedeem, exfoliatieve dermatitis, en droge huid, niet toe te nemen naarmate het aanbrengen vaker gebeurt.

Milde/matige uitslag (alle gebeurtenissen ongeacht de oorzaak) kwam minder vaak voor in patiënten die gedurende minder dan 16 weken werden behandeld dan in patiënten die

gedurende 16 weken of langer werden behandeld (mild, 33% versus 63%; matig, 29% versus 43%). Het optreden van ernstige huiduitslag was onafhankelijk van de duur van de behandeling (10% in beide gevallen).

Lokale dermale toxiciteit geassocieerd met Panretin-gel therapie werd in het algemeen verholpen door aanpassing of staking van de behandeling. (Zie rubriek 4.2).

Er werden slecht twee ernstige bijwerkingen gemeld (sepsis en cellulitis bij dezelfde patiënt).

De bijwerkingen die met Panretin-gel zijn geobserveerd zijn te vergelijken met de bijwerkingen van andere lokaal toegepaste retinoïden. Het is onwaarschijnlijk dat de ongewenste systemische bijwerkingen die met orale retinoïden in verband worden gebracht, bij gebruik van Panretin-gel zullen optreden, omdat de range en frequentie van kwantificeerbare plasmaconcentraties van 9-*cis*-retinoïne zuur na aanbrengen van het geneesmiddel vergelijkbaar zijn met de range en frequentie van kwantificeerbare plasmaconcentraties van circulerend 9-*cis*-retinoïnezuur die normaal bij onbehandelde patiënten worden waargenomen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er is geen geval over overdosis gemeld.

Systemische toxiciteit na acute overdosis met plaatselijke toepassing van Panretin-gel is onwaarschijnlijk.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: overige oncolytica, ATC-code: LO1XX22

Hoewel wordt aangenomen dat de moleculaire werking van alitretinoïne wordt bewerkstelligd door interactie met de retinoïde-receptoren, is het exacte werkingsmechanisme van dit geneesmiddel bij de plaatselijke behandeling van cutane laesies van AIDS-verwant KS niet bekend. Alitretinoïne (9-*cis*-retinoïnezuur), een natuurlijk voorkomend endogeen hormoon dat aan vitamine A is verwant, bindt zich met en activeert alle bekende intracellulaire retinoïde receptortypes (RAR α , RAR β , RAR γ , RXR α , RXR β , RXR γ). Zodra ze geactiveerd zijn, functioneren deze receptoren als ligands-afhankelijke transcriptiefactoren die de expressie van specifieke genen reguleren. De regulering van de genexpressie door alitretinoïne beheerst het proces van cellulaire differentiatie en proliferatie in zowel normale als neoplastische cellen. De werkzaamheid van Panretin-gel in de behandeling van KS-laesies kan in verband worden gebracht met de bewezen capaciteit van alitretinoïne om de *in vitro* groei van KS-cellen te remmen.

Naar verwachting heeft Panretin-gel alleen plaatselijke therapeutische effecten en speelt het geen rol in de preventie of behandeling van viscerale KS.

Twee gecontroleerde, multicentre, gerandomiseerde, dubbelblinde parallelgroep fase III-studies hebben gegevens verschaft over Panretin-gel in de behandeling van index cutane KS-laesies

(Tabel 4). Het responspercentage van de patiënten werd geëvalueerd aan de hand van de AIDS Clinical Trials Group (ACTG) criteria voor laesierespons in KS. Studie 1 omvatte een open-label fase waaraan de patiënten naar eigen keuze deelnamen. Studie 2 werd gevolgd door een open-label studie (studie 2a), die alleen patiënten omvatte die verkozen verder te gaan na studie 2.

Tabel 4 Beste respons volgens ACTG-criteria voor fase met vehiculum-controle

	Onderzoek 1 (TID, QID) ¹		Onderzoek 2 (BD) ²	
	Panretin N= 134	Vehiculum N=134	Panretin N=62	Vehiculum N=72
Klinisch complete respons (CCR) %	0,7	0,0	1,6	0,0
Gedeeltelijke respons (PR) %	34,3	17,9	35,5	6,9
Stabiele aandoening %	50,0	59,0	43,5	58,3
Progressieve aandoening %	14,9	23,1	19,4	34,7
Algehele respons %	35,1	17,9 p=0,002	37,1	6,9 p= 0,00003

1. De door het protocol gespecificeerde dosering was driemaal daags aanbrengen (TID) met verhoging tot viermaal daags (QID) na twee weken, met aanpassing naar een lagere dosering vanwege toxiciteit.
2. De door het protocol gespecificeerde dosering was slechts tweemaal daags aanbrengen (BD), met aanpassing naar een lagere dosering vanwege toxiciteit.

In de open-label fase van Studie 1 (N = 184), steeg het algehele responspercentage tot 66,7%. In Studie 2a (N = 99), steeg het algehele responspercentage tot 56,1%.

In Studie 1 ondervonden 36 (33%) van 110 reagerende patiënten een relaps, terwijl alle patiënten op vier na op dat moment nog met Panretin werden behandeld.

De responspercentages werden geanalyseerd per patiënt als analyse-eenheid en per laesie. Tabel 5 toont de individuele laesieresponspercentages voor patiënten die in de fase III-studies met Panretin-gel zijn behandeld.

Tabel 5 Index/indicator laesieresponses¹ bij patiënten tijdens de eerste 12 weken van studie in initiële blinde fase

	Patiënten met gegeven aantal index/indicator laesieresponses (CCR of PR)			
	Studie 1		Studie 2	
	Panretin (N=134)	Vehiculum (N=134)	Panretin (N=62)	Vehiculum (N=72)
Aantal reagerende laesies ^{2,3}	N % ⁴	N % ⁴	N % ⁴	N % ⁴
Minstens een	73 (54,5%)	42 (31,3%)	33 (53,2%)	21 (29,2%)

Minstens vier	27 (20,1%)	8 (6,0%)	8 (12,9%)	2 (2,8%)
---------------	------------	----------	-----------	----------

1. Onderzoek 1, 6 index laesies; Onderzoek 2, tot maximaal 8 index laesies
2. Elke index laesie afzonderlijk geëvalueerd voor respons.
3. Laesies met responsen tijdens de eerste 12 weken van onderzoek, initiële blinde fase, bevestigd over de loop van minstens vier studieweken (bevestiging van respons vond mogelijk na 12 weken plaats voor bepaalde laesies in Studie 1).
4. Percentages berekend als aantal patiënten met reagerende laesies gedeeld door totaal aantal patiënten in de initiële blinde fase.

29% van de laesies die in een onderzoek een gedeeltelijke respons (PR) maar geen klinisch complete respons (CCR) bereikten binnen de eerste 12 weken van behandeling, ontwikkelden een CCR bij verdere behandeling na 12 weken. De geprojecteerde duur voor gedeeltelijk reagerende laesies (PR) om later tot een klinisch complete respons (CCR) te komen, was 168 dagen. Er wordt aanbevolen Panretin-gel gedurende een initiële behandelingsperiode van maximaal 12 weken aan te brengen. Bij laesies die tijdens deze periode op de behandeling hebben gereageerd, mag de behandeling worden voortgezet op voorwaarde dat de respons verbetert of aanhoudt, en het product nog steeds wordt getolereerd. Indien een laesie een complete respons laat zien, mag Panretin-gel niet langer op de desbetreffende laesie worden aangebracht.

Er zijn geen gegevens over de effectiviteit van Panretin-gel bij toepassing op gecompliceerde laesies (bijv. indien lymfoedeem aanwezig is).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Plasmaconcentraties van 9-*cis*-retinoïnezuur werden geëvalueerd tijdens klinisch onderzoek in patiënten met cutane laesies van AIDS-verwant KS na herhaald aanbrengen van meerdere doses Panretin-gel per dag, tot maximaal 60 weken. Een aantal van deze patiënten werd gevolgd tijdens de behandeling van maximaal 64 laesies (range 4-64, mediaan 11,5 laesies) gedurende maximaal 44 weken (range 2-44, mediaan 15 weken). In deze laatste groep, waren de range en frequentie van detectie van kwantificeerbare plasmaconcentraties van 9-*cis*-retinoïnezuur bij patiënten met KS na aanbrengen van het geneesmiddel vergelijkbaar met de range en frequentie van detectie van kwantificeerbare plasmaconcentraties van circulerend 9-*cis*-retinoïnezuur van natuurlijke oorsprong in onbehandelde personen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxicologie

In een dermaal toxicologisch onderzoek van 28 dagen werden ratten behandeld met drie doses alitretinoïne (0,01%, 0,05% of 0,5%) in een gelsamenstelling voor lokale toepassing. De geobserveerde bijwerkingen op de plaats van aanbrengen omvatten erytheem, epidermale verdikking, schilferen en loskomen van de stratum corneum. Klinisch-pathologische evaluaties toonden significante toenames van absolute tellingen van polymorfkernige leukocyten, monocyt-tellingen en monocytpercentage, en dalingen in het percentage lymfocyt-differentiële witte bloedcellen op dag 29 van met alitretinoïne 0,5% gel behandelde ratten. Klinisch-chemische evaluaties toonden biologisch relevante, significante toenames in de gemiddelde BUN- en alkalische fosfatasenwaarden in vrouwelijke ratten na de behandeling van 28 dagen. Serum LDL was hoger in de mannelijke en vrouwelijke groepen op dag 29. Er waren geen biologisch relevante hematologische verschillen of verschillen in de samenstelling van het serum na de periode van 14 dagen. De geobserveerde toenames in de gemiddelde verschillen hart-uiteindelijk lichaamsgewicht werden hoofdzakelijk toegeschreven aan het verschil in het uiteindelijke lichaamsgewicht. Na de behandeling met alitretinoïne 0,5% gel waren de gemiddelde plasmaconcentraties van de vrouwelijke ratten in het algemeen lager dan de onderste kwantitatieve detectielimiet (5 nMol), en bedroegen de gemiddelde

plasmaconcentraties van de mannelijke ratten ongeveer 200 nMol. In tegenstelling tot deze bevindingen bij ratten, lagen de plasmaconcentraties van 9-*cis*-retinoïnezuur in patiënten met KS die Panretin-gel gebruikten, nooit hoger dan 0,638 ng/ml (2,13 nMol). Dit niveau stemt overeen met ca. 1/100 van de gemiddelde concentratie die in mannelijke ratten is gemeten.

Genotoxiciteit

Het genotoxisch vermogen van alitretinoïne werd onderzocht met behulp van de Ames test, de *in vivo* muis micronucleus assay, de chromosomale afwijkingstest in humane lymfocyten en de CHO-celmutatietest. Het geneesmiddel bleek niet genotoxisch.

Carcinogenese, mutagenese, invloed op fertiliteit

Er is geen onderzoek uitgevoerd om het carcinogeen vermogen van alitretinoïne te bepalen. Het mutageen vermogen is wel beoordeeld en alitretinoïne bleek negatief in de Ames test, de *in vivo* muis micronucleus assay, de chromosomale afwijkingstest in humane lymfocyten en de CHO-celmutatietest.

Teratogeniciteit

In een orale dose-ranging studie bij konijnen, veroorzaakte alitretinoïne aanzienlijke misvormingen bij een dosis van 35 maal de lokaal toegepaste humane dosis. In konijnen leidde deze dosis tot plasmaconcentraties van meer dan 60 maal de hoogste, geobserveerde plasmaconcentratie in patiënten met KS na lokale toepassing van Panretin-gel. Er werden geen aanzienlijke misvormingen waargenomen na orale toediening aan konijnen van doses die 12 maal groter waren dan de humane dosis voor lokale toepassing (die leidde tot plasmaconcentraties van 60 maal de hoogste, geobserveerde plasmaconcentratie in patiënten met KS na lokale toepassing van de gel). Wel werd een hogere mate van gefuseerde sternbrae waargenomen.

Fototoxiciteit

Het fototoxisch vermogen van alitretinoïne werd geëvalueerd op basis van zijn chemische eigenschappen en gegevens uit een reeks *in vitro* tests. De resultaten lijken erop te wijzen dat alitretinoïne in het UV-bereik licht absorbeert en fotodegradatie naar andere isomeren ondergaat (hoofdzakelijk volledig *trans*-retinoïnezuur). Er is aangetoond dat, op basis van histidine- en fotoproteïnebinding, alitretinoïne een zwak vermogen bezit om een foto-irritant te zijn. In *in vitro* assays op cel-basis heeft alitretinoïne blijk gegeven van een zwak fototoxisch vermogen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Ethanol
Macrogol 400
Hydroxypropylcellulose
Butylhydroxytolueen

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden. Het gebruik van andere lokale geneesmiddelen op behandelde KS-laesies moet worden vermeden. Panretin-gel mag niet tegelijkertijd met DEET-bevattende producten worden gebruikt.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopend: 3 jaar.

Tijdens gebruik: Het restant in de tube dient 90 dagen nadat deze voor het eerst werd geopend te worden weggegooid.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.

Bewaren in de oorspronkelijke container ter bescherming tegen licht.

De container zorgvuldig gesloten houden.

Na het openen van de tube voor het aanbrengen, moet de dop weer op de tube worden

aangebracht en goed gesloten met het oog op een luchtdichte afsluiting. Geopende tubes

Panretin niet gel boven 25°C bewaren en tegen blootstelling aan sterk licht en hitte beschermen (bijv. direct zonlicht).

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Panretin-gel wordt geleverd in een met epoxy gevoerde aluminium tube van 60 g voor meervoudig gebruik.

Elke doos bevat één tube gel.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Panretin-gel bevat alcohol, bewaar uit de buurt van blote vlammen.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/00/149/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/ VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11 oktober 2000

Datum van laatste verlenging: 27 september 2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit product is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE II

- A. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR DE VERVAARDIGING
VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR
HET IN DE HANDEL BRENGEN**
- C. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN DIE DOOR DE HOUDER VAN
DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

**A. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR DE VERVAARDIGING
VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

Of

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Duitsland

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel dienen de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende partij te zijn opgenomen.

**B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN OPGELEGD AAN DE HOUDER VAN DE
VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN TEN AANZIEN VAN
DE AFLEVERING EN HET GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (Zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2)

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG
EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

Niet van toepassing.

- **ANDERE VOORWAARDEN**

Niet van toepassing

**C SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE
VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN
NAGEKOMEN**

Niet van toepassing.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

A. ETIKETTERING

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD**

TEKST OP HET DOOSJE EN ETIKET OP DE TUBE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Panretin 0,1% gel
alitretinoïne

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

1 g gel bevat 1 mg alitretinoïne (0,1%).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook ethanol, macrogol 400, hydroxypropylcellulose, butylhydroxytolueen.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Gel, 60 g

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Voor cutaan gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Niet aanbrengen op de ogen of slijmvliezen
Bevat alcohol, bewaar uit de buurt van open vuur.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25 °C.

Bewaren in de oorspronkelijke container ter bescherming tegen licht.
De container zorgvuldig gesloten houden.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Duitsland

12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/00/149/001

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Panretin-gel 0,1%

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE
GEGEVENS**

PC:
SN:
NN:

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Panretin 0,1% gel alitretinoïne

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Panretin en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Panretin en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Panretin behoort tot een groep geneesmiddelen die verwant zijn aan vitamine A en bekend staan als retinoïden.

Panretin wordt gebruikt door patiënten met aan AIDS verwant Kaposi-sarcoom (KS) en is bedoeld voor de behandeling van de KS-laesies:

- die uitsluitend op de huid voorkomen
- die niet op uw HIV-behandeling hebben gereageerd
- waar de huid of laesie niet doorbroken is
- waar de omringende huid niet gezwollen is
- indien uw arts vindt dat andere behandelingen niet geschikt zijn voor u.

Panretin behandelt geen KS in het lichaam zelf.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor alitretinoïne of voor soortgelijke geneesmiddelen die retinoiden bevatten.
- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent zwanger.
- U wilt zwanger worden.
- U geeft borstvoeding.
- Op KS-laesies dicht bij een andere huidaandoening.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

- Panretin is niet goedgekeurd voor gebruik bij kinderen en adolescenten onder de 18 jaar.

- Breng de gel niet aan op of nabij gevoelige lichaamsdelen zoals de ogen, neusgaten, mond, lippen, vagina, de tip van de penis, rectum of anus.
- Breng de gel niet aan op gezonde huid rond een KS-laesie. Panretin kan ongewenste irritatie of roodheid veroorzaken in gezonde huid.
- Gebruik geen insectwerende middelen die DEET (*N,N*-diethyl-*m*-toluamide) bevatten of andere producten die DEET bevatten terwijl u Panretin gebruikt.
- Vermijd langdurige blootstelling van de behandelde plek aan zonlicht of ander ultraviolet (UV) licht (bijv. zonnebanken).
- Minerale olie mag tussen behandelingen met Panretin worden gebruikt om overmatig uitdrogen of jeuk te voorkomen. Minerale olie mag echter niet gedurende minstens twee uur voor en na de behandeling met Panretin worden aangebracht.
- Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten effectieve anticonceptionele middelen gebruiken tijdens de behandeling met Panretin en gedurende een maand na het staken van de behandeling.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Vermijd het gebruik van andere producten op uw behandelde KS-laesies, zoals insectwerende middelen die op de huid worden aangebracht.

Gebruikt u naast Panretin nog andere geneesmiddelen of heeft u dat kort geleden gedaan? Vertel dat dan uw arts of apotheker, ook als het geneesmiddelen betreft waarvoor geen recept noodzakelijk is.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

Er wordt aanbevolen niet meer vitamine A in uw dieet op te nemen dan de hoeveelheid die uw arts aanraadt.

Zwangerschap

Panretin NIET gebruiken indien u zwanger bent of overweegt om zwanger te worden. Uw arts kan u meer informatie verschaffen.

Borstvoeding

Geen borstvoeding geven terwijl u Panretin gebruikt. Let erop dat uw baby niet in aanraking komt met plaatsen van uw huid die recentelijk met Panretin zijn behandeld.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het is onwaarschijnlijk dat Panretin uw rijvaardigheid of vermogen om machines te bedienen zal beïnvloeden.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Om het product voor de eerste maal te openen, gebruikt u het puntige deel van de dop om de metalen veiligheidssluiting te doorboren.

Hoe wordt Panretin aangebracht? Alleen voor cutaan gebruik (op de huid)

Begin met Panretin tweemaal daags aan te brengen, eenmaal 's ochtends en eenmaal 's avonds. Daarna zal uw arts op basis van de respons van uw KS en mogelijke bijwerkingen beslissen hoe vaak de gel moet worden aangebracht.

Breng Panretin met een schone vinger op uw KS-laesies aan. Strijk een dikke laag gel over de gehele oppervlakte van elke laesie die u wilt behandelen. U hoeft de gel niet in de laesie te

wrijven. U moet voorkomen dat gel op de gezonde huid rond de laesie terecht komt. Door de gel alleen op de KS-laesie aan te brengen, vermindert de kans op eventuele irritatie of roodheid. Als de gel goed is aangebracht zal enige gel zichtbaar zijn op het oppervlak van de laesie wanneer u klaar bent.

- Veeg onmiddellijk na het aanbrengen de vinger(s) waarmee u de gel hebt aangebracht en alle gezonde huid die met de gel in aanraking is gekomen schoon met een papieren zakdoekje. Was uw handen met water en zeep en veeg de gezonde huid af die in aanraking is geweest met de gel.
- Laat de gel gedurende drie tot vijf minuten drogen voordat u de behandelde plek met losse kleding bedekt. Bedek de behandelde laesies niet met een verband of ander materiaal.
- Een milde zeep wordt aanbevolen om een bad of douche te nemen.
- Als u vindt dat het effect van Panretin te sterk of te zwak is, richt u zich tot uw arts of apotheker.
- Gedurende minstens drie uur na het aanbrengen dient het nemen van een douche of bad, of zwemmen, te worden vermeden.
- Vermijd de behandelde plekken te krabben.
- Panretin bevat alcohol. Houd uit de buurt van open vuur.

Uw arts zal u zeggen hoe lang de behandeling zal duren.

- Wees niet ontmoedigd als u niet meteen verbetering constateert.
- Het kan tot 12 weken duren voordat u enige verbetering opmerkt.
- Stop niet met de behandeling bij de eerste tekenen van verbetering.
- Als u ongewenste bijwerkingen op de huid ondervindt, dient u eventueel het aantal dagelijkse toepassingen te verminderen of het gebruik van Panretin gedurende korte tijd te staken. Het is belangrijk dat u uw arts raadpleegt, die u zal zeggen wat u moet doen.

Heeft u teveel van dit middel gebruikt?

Er is geen ervaring met een overdosis van Panretin.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Gebruik geen dubbele dosis om een overgeslagen dosis in te halen. Breng de volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip aan.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan Panretin bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. De bijwerkingen komen waarschijnlijk voor op de plaats waar Panretin is aangebracht en beginnen typisch met roodheid. Bij verdere toepassing van Panretin kunnen de roodheid en irritatie toenemen en kan zwelling op de plaats van aanbrengen ontstaan. Indien de bijwerkingen te oncomfortabel worden en vergezeld zijn van intensieve roodheid en irritatie, uitslag, zwelling of pijn, dient u het advies van u arts in te winnen over het aanpassen van de behandelingsdosis. De meeste patiënten kunnen Panretin verder blijven gebruiken door het aantal toepassingen per dag te wijzigen. Soms kan het nodig zijn de behandeling te onderbreken, uw arts zal u hierover informeren.

De volgende bijwerkingen zijn opgemerkt op de huid waar Panretin is aangebracht:

Zeer vaak (treft meer dan 1 op de 10 behandelde patiënten):

Uitslag, schilferen, irritatie, roodheid

Barstjes, korsten, korstvorming, drainage, vochtafgifte
Pijn, branderig gevoel, pijnlijk aanvoelen
Jeuk

Vaak (treft minder dan 1 op de 10 maar meer dan 1 op de 100 behandelde patiënten):

Afschilferen, pellen, droge huid
Zwelling, inflammatie
Stekende pijn, tintelen
Bloeden
Verkleuring van de huid
Huidzweer

Soms (treft minder dan 1 op de 100 maar meer dan 1 op de 1000 behandelde patiënten):

Infectie
Allergische reactie
Gezwollen lymfeklieren
Bleke huid

Krijgt u veel last van een bijwerking? Of heeft u last van een bijwerking die niet in deze bijsluiters staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het uiteinde van de tube. Bewaren beneden 25 °C.

Bewaren in de oorspronkelijke container ter bescherming tegen licht.

De container zorgvuldig gesloten houden. Gebruik steeds de dop om de tube na elk gebruik goed te sluiten.

Na het openen, binnen 90 dagen gebruiken,

De opening van de tube Panretin-gel is met een metalen veiligheidssluiting bedekt. Indien de sluiting doorboord of niet zichtbaar is wanneer u de verpakking voor het eerst opent, dan mag u het product NIET GEBRUIKEN en dient u het naar de apotheek terug te brengen.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die niet meer nodig zijn. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is alitretinoïne, 1 g gel bevat 1 mg alitretinoïne.

- De andere stoffen in dit middel zijn ethanol, macrogol 400, hydroxypropylcellulose en butylhydroxytolueen.

Hoe ziet Panretin er uit en hoeveel zit er in een verpakking?

Panretin is een doorzichtige, gele gel. Er wordt geleverd in een met epoxy gevoerde aluminium tube van 60 g voor meervoudig gebruik.

Elke doos bevat één tube gel.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

Eisai Manufacturing Limited
Mosquito Way
Hatfield
Hertfordshire
AL10 9SN
Verenigd Koninkrijk

Of

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Duitsland

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

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

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)

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)

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

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.