

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Panretin 0,1% gél

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 g gélu obsahuje 1 mg alitretinoínu (0,1%).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Gél

Číry, žltý gél

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Panretin gél je indikovaný pre lokálnu liečbu kožných lézií u pacientov s Kaposiho sarkómom (KS) súvisiacim s AIDS, pokiaľ:

- lézie nie sú vredovité ani lymfedematózne,
- nevyžaduje sa liečba viscerálneho KS,
- lézie nereagujú na celkovú antiretrovírusovú terapiu,
- rádioterapia ani chemoterapia nie sú vhodné

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Liečbu Panretinom môže predpísať a udržiavať iba lekár špecializovaný na liečbu KS.

Muži

Panretin sa nanáša na kožné lézie KS v dostatočujúcom množstve tak, aby všetky lézie boli pokryté bohatou vrstvou.

Dávkovanie

Spočiatku sa Panretin nanáša dvakrát denne na kožné KS lézie. Neskôr možno frekvenciu používania postupne zvýšiť na tri až štyrikrát denne, podľa individuálnej znášanlivosti lézií, pričom dávku možno zvyšovať najskôr po uplynutí dvoch týždňov. Dávkovanie je treba určiť pre každú léziu samostatne. Pokiaľ sa v mieste aplikácie objavia príznaky toxicity, dávkovanie treba znížiť podľa nižšie uvedených pokynov. O účinnosti Panretinu aplikovaného menej ako dvakrát denne nie sú k dispozícii žiadne údaje.

Lokálne podráždenie pokožky možno klasifikovať podľa päťstupňovej škály uvedenej v Tabuľke 1. Pokyny na úpravu liečby podľa lokálnej toxicity vyvolanej liečbou sú popísané v Tabuľke 2.

Tabuľka 1 Klasifikácia lokálneho podráždenia pokožky

STUPEŇ	DEFINÍCIA KLINICKÝCH PRÍZNAKOV
0 = bez reakcie	Žiadne
1 = mierny	Ohraničené ružové až červené zafarbenie
2 = stredný	Výrazné očervenenie, možný opuch
3 = závažný	Intenzívne očervenenie s opuchom, s drobnými pľuzgiermi alebo bez
4 = veľmi závažný	Tmavočervená farba, opuch a zdurenina s možnými znakmi vytvárania pľuzgierov a nekrotických zmien

Tabuľka 2 Pokyny k úprave liečby podľa toxicity

MIESTNE PODRÁŽDENIE POKOŽKY (stupeň podľa Tabuľky 1)	ÚPRAVA LIEČBY
Stupeň 0, 1 alebo 2	Žiadne úpravy okrem trvalého sledovania.
Stupeň 3	Liečebnú frekvenciu pre túto léziu je treba znížiť alebo pozastaviť. Po zlepšení kožného podráždenia na stupeň 0 alebo 1 je možné obnoviť liečbu na dávkovanie dva razy denne a podľa tolerance dávku každé dva týždne zvyšovať.
Stupeň 4	Rovnako ako u podráždenia 3. stupňa. Avšak liečbu nemožno obnoviť ak sa toxicita 4. stupňa objavila pri frekvencii podávania nižšej ako dvakrát denne.

Trvanie aplikácie

Odporúčaná počiatočná doba aplikácie Panretinu na lézie je 12 týždňov.

U lézií, u ktorých nedôjde po 12. týždni liečby ku zmenšeniu plochy alebo výšky, má byť liečba zastavená.

U lézií, u ktorých došlo po 12. týždni liečby ku zmenšeniu plochy alebo výšky, možno v aplikáciách pokračovať za predpokladu trvalého zlepšovania stavu lebo aspoň pretrvávania odpovede na liečbu a pretrvávajúcej tolerance lieku.

Liečba lézií, ktoré podľa klinického posúdenia úplne vymizli, má byť zastavená.

Opatrenia pred zaobchádzaním alebo podaním lieku

Pacienti si musia pred a po aplikácii umyť ruky. Nie je nutné používať rukavice.

Gél sa nechá tri až päť minút zaschnúť a iba potom je možné ho zakryť oblečením. Nezakrývať obväzmi ani náplastami.

Gél je treba nanášať tak, aby sa nedostal na zdravú pokožku okolo lézie.

Gél sa nesmie nanášať do očí ani do ich okolia, ani na slizničné tkanivá na tele. Najmenej tri hodiny po aplikácii je potrebné sa vyhnúť sprchovaniu, kúpaniu aj plávaniu.

Ženy

Bezpečnosť a účinnosť u žien nebola stanovená v dôsledku nedostatku klinických údajov. Kaposiho sarkóm súvisiaci s AIDS je u žien vzácny.

Deti a dospelávajúci

Bezpečnosť a účinnosť Panretin gélu u detí vo veku menej ako 18 rokov neboli stanovené.

K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Panretin nie je schválený na používanie u detí a dospelávajúcich vo veku menej ako 18 rokov.

Starší muži

Neexistujú žiadne osobitné odporúčania pre použitie lieku u starších pacientov (nad 65 rokov).

Kaposiho sarkóm súvisiaci s AIDS je u tejto populácie vzácny.

Pacienti s poškodením obličiek alebo pečene

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití Panretin gélu u pacientov s nedostatočnosťou obličiek alebo s chorobou pečene. Podľa farmakokinetických štúdií boli rozsah a početnosť detekcie merateľných koncentrácií kyseliny 9-*cis*-retinovej v plazme pacientov s KS po aplikácii tohto lieku porovnateľné

s rozsahom a početnosťou detekcie merateľných plazmatických koncentrácií kyseliny 9-*cis*-retinovej, ktorá sa prirodzene vyskytuje v krvnom obeh u neliečených jedincov (pozri časť 5.2). Teoreticky nie je nutné žiadnym spôsobom upravovať dávku u pacientov s renálnou alebo hepatálnou insuficienciou; týchto pacientov je však nutné starostlivo sledovať, a pokiaľ sa u nich vyskytnú známky nežiaducich účinkov, liečbu treba obmedziť alebo zastaviť.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na retinoidy všeobecne, na liečivo nazývané alitretinoín alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1;
- gravidita a laktácia (pozri časť 4.6);
- ženy, ktoré plánujú otehotnieť;
- liečba lézií KS nachádzajú v tesnej blízkosti iných kožných defektov.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Bola zistená súvislosť medzi retinoidmi ako skupinou látok a fotosenzitivitou. V klinických štúdiách neboli hlásené správy o fotosenzitivite súvisiace s používaním gélu Panretin. Napriek tomu treba pacientov upozorniť, aby obmedzili na minimum vystavovanie ošetrovaných partíí slnečnému žiareniu alebo iným zdrojom ultrafialového (UV) svetla (pozri časť 5.3.).

Odporúča sa, aby denný príjem vitamínu A neprekročil hodnotu odporúčanej dennej dávky.

Alitretinoín môže poškodiť plod. Ženy vo fertilnom veku musia v priebehu liečby Panretin gélom (pozri časť 4.6) a po dobu jedného mesiaca po skončení liečby užívať spoľahlivú formu antikoncepcie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Na Panretinom ošetrovaných léziách KS sa treba vyhýbať používaniu iných lokálnych liekov. Medzi aplikáciami Panretinu možno použiť minerálny olej, ktorý pomôže predchádzať prílišnej suchosti alebo svrbeniu. Minerálny olej však nemá byť aplikovaný skôr ako dve hodiny pred aplikáciou alebo po aplikácii Panretinu.

Pacientom sa neodporúča aplikovať gél Panretin súčasne s výrobkami obsahujúcimi *N,N*-dietyl-*m*-toluamid (DEET), ktorý je bežnou súčasťou repelentných prípravkov. Toxikologické štúdie na zvieratách preukázali zvýšenú toxicitu DEET, keď bol DEET zahrnutý do zloženia prípravku.

Rozsah a početnosť detekcie merateľných koncentrácií kyseliny 9-*cis*-retinovej v plazme pacientov s KS, ktorým bol aplikovaný tento liek až na 64 lézií, boli porovnateľné s príslušnými hodnotami u neliečených pacientov. Pravdepodobnosť liekových interakcií s celkovo podávanými liekmi je preto nízka.

V štúdiách kontrolovaných vehikulom neboli zistené žiadne klinické dôkazy liekových interakcií s celkovými antiretrovirálnymi preparátmi vrátane inhibítorov proteáz, makrolidových antibiotík a azolových antimykotík. Napriek tomu, že o tom nejestvujú žiadne údaje, je možné, že spoločné podávanie liekov indukujúcich izoenzýmy CYP môže znižovať hladiny alitretinoínu v obehu s možnosťou negatívneho vplyvu na účinnosť Panretin gélu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v reprodukčnom veku

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a až do jedného mesiaca po ukončení liečby.

Muži, ktorí používajú Panretin, majú prijať také opatrenia, aby ich partnerky neotehotneli.

Gravidita

Perorálne podávané retinoidy boli spojené s vrodenými abnormalitami. Pri používaní v súlade s predpísanými informáciami sa všeobecne predpokladá, že topicky podávané retinoidy viedli k nižšej systémovej expozícii v dôsledku minimálnej dermálnej absorpcie. Môžu sa však vyskytovať aj individuálne faktory (napr. poškodená kožná bariéra, nadmerné používanie), ktoré prispievajú k zvýšenej systémovej expozícii. Pokusy s laboratórnymi králikmi ukázali, že alitretinoín je teratogénny v dávke, ktorá vyvolá koncentráciu látky v plazme 60-krát vyššiu, ako je koncentrácia pozorovaná v plazme pacientov mužského pohlavia s KS po lokálnej aplikácii gélu. Avšak doposiaľ nie je jasné, do akej miery lokálna liečba prípravkom Panretin gél zvyšuje obsah kyseliny 9-*cis* retinovej v plazme u žien s KS oproti prirodzenej hladine; preto je Panretin kontraindikovaný (pozri časť 4.3) u tehotných žien alebo žien, ktoré plánujú otehotnieť. Ak sa liek používa počas gravidity alebo ak pacientka počas užívania tohto lieku otehotnie, liečbu je potrebné prerušiť..

Dojčenie

Nie je známe, či sa tento liek vylučuje do materského mlieka. Vzhľadom na hodnoty koncentrácie v plazme, pozorované u pacientov, predstavuje koncentrácia kyseliny 9-*cis*-retinovej v mlieku pravdepodobne iba malé riziko pre dieťa. Kvôli možnému nežiaducemu pôsobeniu lieku Panretin gél na dojčené deti však musí matka prerušiť dojčenie predtým, než tento liek začne používať, a v priebehu liečby nesmie začať dojčiť.

Je nutné vylúčiť možnosť kontaktu pokožky novorodenca s miestami, ktoré sú nedávno ošetrené Panretinom. HIV-pozitívnym matkám sa odporúča, aby svoje deti nedojčili, aby sa eliminovalo riziko prenosu vírusu materským mliekom.

Fertilita

U mužov ani u žien sa neuskutočnili žiadne špecifické štúdie fertility. Alitretinoín je však teratogénny, preto muži aj ženy majú prijať vhodné opatrenia na zabránenie otehotnenia partneriek.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Panretin gél je určený k vonkajšiemu použitiu a nie je pravdepodobné, že by mal vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky spojené s použitím Panretin gélu u KS súvisiaceho s AIDS sa prejavujú takmer výhradne na mieste aplikácie. Kožná toxicita zvyčajne začína erytémom, ktorý sa pri pokračujúcom používaní Panretin gélu môže zväčšiť a byť sprevádzaný opuchom. Kožná toxicita môže byť príčinou obmedzujúcou liečbu; k prejavom môže patriť erytém, opuch a tvorba pľuzgierikov. Počas používania Panretin gélu sa u 69,1 % pacientov prejavili nežiaduce účinky lieku na mieste aplikácie.

V Tabuľke 3 sú uvedené nežiaduce reakcie v mieste aplikácie, ktoré mali súvislosť s týmto liekom a boli hlásené v priebehu klinických štúdií u pacientov s KS. Nežiaduce udalosti sú podľa početnosti svojho výskytu klasifikované ako veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) a menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$). Nežiaduce udalosti zahŕňajú doslovný popis v zátvorkách.

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 3 Nežiaduce reakcie hlásené u pacientov v klinických skúšaníach

Trieda orgánových systémov (terminológia MedDRA)	Veľmi časté	Časté	Menej časté
Poruchy krvi a lymfatického systému			Lymfadenopatia
Poruchy nervového systému		Parestézia (pichanie, mravčenie)	
Poruchy ciev		Hemorágia (krvácanie v léziách alebo v ich okolí), edém (edém, opuch, zápal), periférny edém	Flebitída, cievna porucha
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Kožné defekty (praskanie, vytváranie chrást, vytváranie krúst, odrenina, presakovanie, mokvanie), vyrážky (erytém, sčervenanie, olupovanie, podráždenie, dermatitída), pruritus (svrbenie, pruritus)	Kožná ulcerácia, serózne mokvanie, exfoliatívna dermatitída (olupovanie, deskvamácia, exfoliácia), diskolorácia kože (zhnednutie, hyperpigmentácia okolia, zblednutie), suchosť kože	Celulitída, vezikulobulózna vyrážka, makulopapulózna vyrážka, alergická reakcia
Celkové ochorenia a reakcie v mieste podania	Bolesť (pálenie, bolesť, bolestivosť)		Infekcie vrátane bakteriálnych infekcií

Bezpečnosť Panretin gélu bola vyhodnotená v klinických štúdiách na viac ako 469 pacientoch s KS súvisiacim s AIDS, z ktorých bolo 439 liečených alitretinoínom v koncentrácii prevyšujúcej 0,1%.

Kožných zmien, kožných vredov, bolestí a výskyt vyrážky, súvisiaci s týmto liekom, bol vyšší u pacientov, ktorí si aplikovali Panretin gél štyrikrát denne, ako u tých, ktorí si ho aplikovali menej často. Avšak výskyt iných rovnako častých nepriaznivých udalostí súvisiacich s týmto liekom, ako je svrbenie, edém, exfoliatívna dermatitída a suchosť pokožky, nevykazoval vzrastajúcu tendenciu úmernú početnosti aplikácie.

Výskyt miernej až strednej formy vyrážky (vo všetkých prípadoch bez ohľadu na kauzalitu) bol menší u pacientov liečených po dobu kratšiu ako 16 týždňov ako u tých, ktorí boli liečení 16 týždňov alebo dlhšie (mierna forma 33% prípadov alebo 63%; stredná forma 29% prípadov alebo 43%). Výskyt závažnej formy kožnej vyrážky bol nezávislý na trvaní liečby (10% v oboch prípadoch).

Lokálna kožná toxicita súvisiaca s liečbou Panretin géлом všeobecne vymizla po úprave alebo prerušení liečby (pozri časť 4.2).

Boli hlásené iba dva prípady závažnej nežiaducej reakcie (sepsa a celulitída u rovnakého pacienta).

Nežiaduce udalosti pozorované u Panretin gélu sú podobné ako u iných lokálnych retinoidov. Nie je pravdepodobné, že nežiaduce celkové vedľajšie účinky spojené s perorálne podávanými retinoidmi budú pozorované aj v súvislosti s použitím Panretin gélu, pretože rozsah a početnosť detekcie merateľných koncentrácií kyseliny 9-*cis*-retinovej v plazme po aplikácii tohto prípravku boli porovnateľné s rozsahom a početnosťou detekcie merateľných plazmatických koncentrácií kyseliny 9-*cis*-retinovej, ktorá sa prirodzene vyskytuje v krvnom obehú neliečených jedincov.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Neboli hlásené žiadne prípady predávkovania.

Systémová toxicita po akútnom predávkovaní lokálnou aplikáciou Panretin gélu je nepravdepodobná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: iné antineoplastiká, ATC kód: LO1XX22

Aj keď sa predpokladá, že molekulárne pôsobenie alitretinoínu je sprostredkované interakciou s retinoidovými receptormi, presný mechanizmus účinku tohto lieku pri lokálnej liečbe kožných lézií KS súvisiaceho s AIDS nie je známy. Alitretinoín (kyselina 9-*cis*-retinová), prirodzený endogénny hormón príbuzný vitamínu A, sa viaže na všetky známe intracelulárne podtypy retinoidových receptorov (RAR α , RAR β , RAR γ , RXR α , RXR β , RXR γ) a aktivuje ich. Potom čo sú tieto receptory aktivované, fungujú ako transkripčné faktory závislé na ligandoch, ktoré regulujú expresiu špecifických génov. Regulácia expície génov alitretinoínom riadi proces bunkovej diferenciácie a proliferácie normálnych buniek aj novotvarov. Účinnosť Panretin gélu pri liečbe lézií KS môže súvisieť s preukázanou schopnosťou alitretinoínu inhibovať rast buniek KS *in vitro*.

Dá sa očakávať, že Panretin gél bude mať iba lokálne terapeutické účinky a nebude hrať žiadnu úlohu v prevencii alebo liečbe viscerálneho KS.

Údaje o použití Panretin gélu na liečbu indexovaných kožných lézií u KS poskytli dve kontrolované, multicentrické, randomizované, dvojito slepé štúdie Fázy III, realizované v paralelných skupinách (Tabuľka 4). Pre vyhodnotenie miery odpovede pacienta boli použité kritériá Skupiny pre klinické skúšky AIDS (*AIDS Clinical Trials Group*, ACTG) pre odpoveď lézie u KS. Štúdia č. 1 zahŕňala fázu s otvoreným označením, v ktorej pacienti sami rozhodovali o svojom prihlásení. Po Štúdii č. 2 nasledovala štúdia s otvoreným označením (Štúdia 2a), do ktorej boli zahrnutí iba tí pacienti, ktorí si zvolili pokračovanie po Štúdii č. 2.

Tabuľka 4 Najlepšia odpoveď podľa kritérií ACTG pre fázu s vehikulom ako kontrolou

	Štúdia č. 1 (TID, QID) ¹		Štúdia č. 2 (BD) ²	
	Panretin N= 134	Vehikulum N=134	Panretin N=62	Vehikulum N=72
Kompletná klinická odpoveď (CCR) %	0,7	0,0	1,6	0,0
Čiastočná odpoveď (PR) %	34,3	17,9	35,5	6,9
Stabilná choroba %	50,0	59,0	43,5	58,3
Progresívna choroba %	14,9	23,1	19,4	34,7
Celková odpoveď %	35,1	17,9 p = 0,002	37,1	6,9 p = 0,00003

1. Dávkovacia schéma, daná protokolom, bola aplikácia trikrát denne (TID) zvyšujúca sa po dvoch týždňoch na štyrikrát denne (QID), s úpravami smerom dolu kvôli toxicite.
2. Dávkovacia schéma, daná protokolom, bola aplikácia iba dvakrát denne (BD), s úpravami smerom dolu kvôli toxicite.

Vo fáze s otvoreným označením Štúdie č. 1 (N = 184) bol vzrast miery celkovej odpovede 66,7%. V Štúdii č. 2a (N = 99) bol vzrast miery celkovej odpovede 56,1%.

V štúdii č. 1 došlo u 36 (33%) zo 110 pozitívne reagujúcich pacientov k recidíve, pričom všetci okrem štyroch pacientov boli stále ešte v aktívnej liečbe.

Percentá odpovede boli analyzované vzhľadom na pacientov ako analyzované jednotky, ako aj vzhľadom na lézie. Tabuľka 5 uvádza percentá odpovedí jednotlivých lézií u pacientov ošetrovaných Panretin gélom pri štúdiách Fázy III.

Tabuľka 5 Odpovede indexovaných/indikujúcich lézií¹ u pacientov počas prvých 12 týždňov štúdie v počiatočnej fáze slepého pokusu

	Pacienti s daným počtom odpovedí indexovaných/indikujúcich lézií (CCR alebo PR)			
	Štúdia č. 1		Štúdia č. 2	
	Panretin N=134	Vehikulum (N=134)	Panretin (N=62)	Vehikulum (N=72)
Počet kladne odpovedajúcich lézií ^{2,3}	N % ⁴	N % ⁴	N % ⁴	N % ⁴
aspoň jedna	73 (54,5 %)	42 (31,3 %)	33 (53,2 %)	21 (29,2 %)
aspoň štyri	27 (20,1 %)	8 (6,0 %)	8 (12,9 %)	2 (2,8 %)

1. Štúdia č. 1, 6 indexovaných lézií; Štúdia č. 2, až 8 indexovaných lézií.
2. Odpoveď každej z indexovaných lézií bola vyhodnocovaná individuálne.
3. Lézie odpovedajúce počas prvých 12 týždňov štúdie, v počiatočnej fáze slepého pokusu, potvrdené v priebehu aspoň štyroch týždňov štúdie (u niektorých lézií v Štúdii č. 1 mohlo dôjsť k potvrdeniu odpovede po 12 týždňoch).
4. Percentá vypočítané ako počet pacientov s odpovedajúcou léziou delený celkovým počtom pacientov v počiatočnej fáze slepého pokusu.

V jednom pokuse sa u 29% lézií, u ktorých bola v priebehu prvých 12 týždňov liečby dosiahnutá čiastočná odpoveď (*partial response*, PR), avšak nebola dosiahnutá klinická kompletná odpoveď (*clinical complete response*, CCR), vyvinula CCR počas pokračovania liečby po dobu dlhšiu ako 12 týždňov. Doba potrebná k tomu, aby lézie spadajúce do čiastočných odpovedí (PR) dosiahli neskôr kompletnú klinickú odpoveď (CCR), bola 168 dní. V priebehu počiatočného obdobia sa odporúča aplikovať Panretin gél na lézie po dobu až 12 týždňov. U lézií, ktoré počas tohto obdobia reagujú na liečbu, môže aplikácia pokračovať za predpokladu zlepšovania alebo udržiavania odpovede a trvajúcej tolerancie lieku. Ak dôjde ku kompletnej odpovede lézie, Panretin gél nemá už byť na príslušnú léziu ďalej aplikovaný.

O účinnosti gélu Panretin, keď je aplikovaný na komplikované lézie (*napr.* pri lymfedéme), nie sú žiadne údaje.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

V priebehu klinických štúdií boli u pacientov s kožnými léziami KS, súvisiacimi s AIDS, hodnotené koncentrácie kyseliny 9-*cis*-retinovej v plazme po opakovanej aplikácii Panretin gélu niekoľkokrát denne počas až 60 týždňov. Podskupina týchto pacientov bola sledovaná v priebehu liečby až 64 lézií (rozsah 4-64 lézií, medián 11,5 lézií) až do 44 týždňov (rozsah 2-44 týždňov, medián 15 týždňov). V poslednej menovanej podskupine pacientov boli rozsah a početnosť detekcie merateľných koncentrácií kyseliny 9-*cis*-retinovej v plazme pacientov s KS po aplikácii tohto lieku porovnateľné s rozsahom a početnosťou detekcie merateľných plazmatických koncentrácií kyseliny 9-*cis*-retinovej, ktorá sa prirodzene vyskytuje v krvnom obeh u neliečených jedincov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxikológia

V 28-dňovej kožnej toxikologickej štúdiu boli krysám aplikované tri dávky alitretinoínu (0,01%, 0,05% alebo 0,5%) v gélovom prípravku k lokálnemu použitiu. V mieste aplikácie boli pozorované tieto účinky: sčervenanie kože, zhrubnutie pokožky, odlupovanie a uvoľňovanie rohovitej vrstvy. Vyhodnotenie z hľadiska klinickej patológie, vykonané 29. deň, ukázalo u krýs ošetrených 0,5% gélom alitretinoínu významný vzrast absolútneho počtu polymorfonukleárných leukocytov a počtu aj percenta monocytov a zníženie percenta lymfocytov v diferenciálnom počte bielych krviniek. Po 28-dňovej liečbe ukázalo hodnotenie z hľadiska klinickej chémie biologicky relevantný významný vzrast priemerných hodnôt BUN a alkalickej fosfatázy u samíc. Hodnoty LDL v sére boli na 29. deň zvýšené v skupinách samčích aj samičích. Po 14 dňoch neboli pozorované žiadne biologicky relevantné hematologické odchýlky ani odchýlky v chemickom zložení séra. Pozorovaný nárast rozdielov v pomere priemernej hmotnosti srdca k finálnej telesnej hmotnosti bol pripisovaný hlavne rozdielom v konečných telesných hmotnostiach. Po liečbe 0,5% gélom alitretinoínu boli jeho priemerné koncentrácie v plazme samíc všeobecne pod limitom kvantitatívneho stanovenia (5 nMol) a priemerné koncentrácie v plazme samcov dosahovali približne 200 nMol. Na rozdiel od týchto zistení u krýs, koncentrácie kyseliny 9-*cis*-retinovej v plazme pacientov s KS, ktorým bol aplikovaný Panretin gél, nikdy neprekročili hodnotu 0,638 ng/ml (2,13 nMol). Táto úroveň je približne 1/100 priemernej koncentrácie nameranej u samcov krýs.

Genotoxicita

Genotoxický potenciál alitretinoínu bol zisťovaný pomocou Amesovho testu, skúšky myšieho jadierka *in vivo*, testu na chromozomálne aberácie ľudských lymfocytov a testu mutácie CHO buniek. Tento liek nebol genotoxický.

Karcinogenéza, mutagenéza, poškodenie plodnosti

Štúdie stanovujúce karcinogénny potenciál alitretinoínu neboli vykonané. Mutagénny potenciál alitretinoínu však bol zisťovaný a výsledky Amesovho testu, skúšky myšieho jadierka *in vivo*, testu na chromozomálne aberácie ľudských lymfocytov a testu mutácie CHO buniek boli negatívne.

Teratogenita

V štúdiu vymedzujúcej perorálnej dávky, ktorá bola realizovaná na králikoch, indukoval alitretinoín makroskopické malformácie v dávke 35krát vyššej, ako je lokálna dávka u ľudí. Táto dávka sa u králikov prejavila plazmatickými koncentraciami viac ako 60krát vyššími oproti najvyššej pozorovanej koncentrácii v plazme pacientov s KS po lokálnej aplikácii gélu Panretin. Pri perorálnom podávaní dávok 12krát prevyšujúcich ľudskú lokálnu dávku králikom (čo spôsobilo koncentráciu v plazme viac ako 60krát vyššiu ako najvyššia koncentrácia v plazme, pozorovaná u pacientov s KS po lokálnej aplikácii gélu), neboli pozorované žiadne makroskopické malformácie. Bola však pozorovaná zvýšená miera zrastov častí hrudnej kosti.

Fototoxická

Fototoxický potenciál alitretinoínu bol posudzovaný na základe jeho chemických vlastností a údajov zo súboru testov *in vitro*. Výsledky naznačujú, že alitretinoín absorbuje svetlo v UV oblasti a podlieha fotodegradácii na ostatné izoméry (predovšetkým na kyselinu all-*trans*-retinovú). Ukázalo sa, že alitretinoín má na základe väzieb na histidín a fotoproteín slabý dráždivý potenciál pri pôsobení svetla. Skúšky bunkovej aktivity *in vitro* ukázali slabý fototoxický potenciál alitretinoínu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Etanol
Makrogol 400
Hydroxypropylcelulóza
Butylhydroxytoluén

6.2 Inkompatibility

Nevykonalni sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi. Je nutné sa vyvarovať používania iných lokálnych prípravkov na ošetrovaných KS léziách. Panretin gél nesmie byť používaný súčasne s výrobkami obsahujúcimi DEET.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorený: 3 roky.

Pri používaní: Akákoľvek nepoužitá tuba sa má zlikvidovať 90 dní po prvom otvorení.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote do 25 °C.

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Obal udržiavajte dôkladne uzatvorený.

Otvorenú tubu treba po aplikácii gélu opäť uzatvoriť uzáverom a dobre utiahnuť tak, aby sa zamedzilo prenikaniu vzduchu. Tuby Panretin gélu, ktoré už boli otvorené, uchovávať pri teplote do 25 °C a chrániť pred silným svetlom a pred teplom (napr. pred priamym slnečným žiarením).

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Panretin gél je dodávaný v hliníkovej tube na viacnásobné použitie s vnútornou ochrannou vrstvou z epoxidovej živice, s obsahom 60 g.
Každá škatuľa obsahuje jednu tubu gélu.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Panretin gél obsahuje alkohol; chráňte ho pred otvoreným ohňom.

7. DRZITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/00/149/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIE REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 11. október 2000

Dátum posledného predĺženia registrácie: 27.septembra 2010

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY REGISTRÁCIE**
- C. OSOBITNÉ POVINNOSTI, KTORÉ MUSÍ SPLNIŤ DRŽITEL ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

Alebo

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Nemecko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B PODMIENKY REGISTRÁCIE

- **PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA, KTORÉ SA VZŤAHUJÚ NA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

- **PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

Neaplikovateľné.

- **ĎALŠIE PODMIENKY**

Neaplikovateľné.

C. OSOBITNÉ POVINNOSTI, KTORÉ MUSÍ SPLNIŤ DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Neaplikovateľné.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE

TEXT NA VONKAJŠOM OBALE A TEXT NA ŠTÍTKU TUBY

1. NÁZOV LIEKU

Panretin 0,1% gél
alitretinoín

2. LIEČIVO(LIEČIVÁ)

1 g gélu obsahuje 1 mg alitretinoínu (0,1%).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje tiež etanol, makrogol 400, hydroxypropylcelulózu, butylhydroxytoluén.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Gél, 60 g

5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODÁVANIA

Na použitie na kožu.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Nie je určené k aplikácii do očí ani na sliznice.
Obsahuje alkohol; chráňte pred otvoreným ohňom.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C.
Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Obal udržiavajte dôkladne uzatvorený.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/00/149/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Panretin 0,1% gél

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Písomná informácia pre používateľa

Panretin 0,1% gél alitretinoín

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik.
- Tento liek bol predpísaný vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Panretin a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Panretin
3. Ako používať Panretin
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Panretin
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Panretin a na čo sa používa

Panretin patrí do skupiny liečiv, ktoré sú príbuzné s vitamínom A a sú známe ako retinoidy.

Panretin sa používa u pacientov s Kaposiho sarkómom (KS) súvisiacim s AIDS a je určený na liečbu lézií KS, keď:

- lézie sú iba na pokožke
- lézie nereagujú na liečbu HIV, ktorú podstupujete
- pokožka ani lézie nie sú odreté
- okolitá pokožka nie je opuchnutá
- váš lekár usúdi, že iná liečba nie je pre vás vhodná

Panretin nelieči KS, ktorý sa nachádza vnútri tela.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Panretin

Nepoužívajte Panretin:

- ak ste alergický na alitretinoín alebo na podobné lieky, ktoré obsahujú retinoidy
- ak ste alergický na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6)
- ak ste tehotná
- ak plánujete otehotnieť
- ak dojčíte
- v prípade KS lézie v blízkosti iného kožného ochorenia

Buďte zvlášť opatrní pri používaní Panretinu

- Panretin nie je schválený na používanie u detí a dospelých mladších ako 18 rokov.
- Gél nenanášajte na citlivé miesta na tele, ako sú oči, nosné dierky, ústa, pery, pošva, žalud' penisu, konečník a análny otvor.
- Gél nenanášajte na zdravú pokožku okolo KS lézie. Panretin gél môže spôsobovať nežiaduce podráždenie lebo sčervenanie zdravej pokožky.

- Počas používania Panretin gélu nepoužívajte prostriedky na odpudzovanie hmyzu ani iné prostriedky obsahujúce DEET (*N,N*-dietyl-*m*-toluamid).
- Liečené miesto sa nesmie vystavovať dlhodobému pôsobeniu slnečného žiarenia ani iných zdrojov ultrafialového (UV) svetla (napríklad soláriám).
- Medzi aplikáciami Panretin gélu je možné použiť minerálny olej, ktorý pomôže predchádzať prílišnej suchosti alebo svrbeniu. Minerálny olej nesmie byť aplikovaný skôr ako dve hodiny pred aplikáciou alebo po aplikácii gélu Panretin.
- Ženy v plodnom veku musia počas doby používania Panretin gélu a jeden mesiac po ňom používať účinnú antikoncepciu.

Iné lieky a Panretin

Vyhňte sa použitiu iných prípravkov na vaše liečené KS lézie, ako sú prostriedky k odpudzovaniu hmyzu, ktoré používate na pokožku.

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, aj tie, ktoré nie sú viazané na lekárske predpis, informujte o tom svojho lekára alebo lekárnik.

Panretin a jedlo a nápoje

Neodporúča sa prijímať v potrave viac vitamínu A, než odpovedá množstvu, ktoré vám odporúča lekár.

Tehotenstvo

NEPOUŽÍVAJTE Panretin gél v tehotenstve alebo ak chcete otehotieť. Ďalšie informácie vám poskytne lekár..

Dojčenie

Počas liečby Panretin gélom nedojčíte svoje dieťa. Dávajte pozor, aby nedošlo ku kontaktu pokožky Vášho dieťaťa s tými miestami na vašej koži, ktoré sú čerstvo ošetrené Panretin gélom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nie je pravdepodobné, že by Panretin gél ovplyvnil vašu schopnosť riadiť vozidlo alebo obsluhovať stroje.

3. Ako používať Panretin

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnik.

Pri prvom otvorení použite k prepichnutiu ochrannej fólie zahrotenú stranu vrchnáčka.

Ako používať Panretin: určené výhradne k nanášaniu na pokožku.

Spočiatku aplikujte Panretin gél dvakrát denne: ráno a večer. Potom váš lekár na základe reakcie vášho KS a prípadných vedľajších účinkov rozhodne, ako často máte gél aplikovať.

Panretin gél naneste na KS lézie čistým prstom. Naneste dostatočnú vrstvu gélu na celý povrch všetkých lézií, ktoré chcete ošetriť. Gél nie je nutné do lézie vtierať. Gél sa nesmie nanášať na zdravú pokožku okolo lézie. Starostlivé nanesenie gélu iba na plochu KS lézie pomôže znížiť podráždenie a sčervenanie, ktoré sa môže objaviť. Po správnej aplikácii bude na povrchu lézie viditeľné určité množstvo gélu.

- Okamžite po nanesení gélu otrite papierovou vreckovkou prst/y, ktorý/é ste použili k nanášaniu gélu; otrite tiež zdravú kožu pošpinenú gélom. Umyte si ruky vodou a mydlom a otrite zdravú kožu pošpinenú gélom.
- Nechajte gél tri až päť minút zaschnúť, a až potom liečenú plochu zakryte voľným oblečením. Liečené lézie nezakrývajte obväzmi ani inými látkami.
- Na kúpanie alebo sprchovanie používajte jemné mydlo.

- Ak máte dojem, že účinok Panretin gélu je priveľmi silný alebo priveľmi slabý, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.
- Najmenej tri hodiny po aplikácii sa nesmiete sprchovať, kúpať ani plávať.
- Liečené miesta si neškrabte.
- Panretin obsahuje alkohol. Uchovávajte ďalej od otvoreného ohňa.

O dobe trvania vašej liečby vás bude informovať váš lekár.

- Nebuďte sklamaný, ak nezaznamenáte okamžité zlepšenie.
- Môže trvať až 12 týždňov, než sa ukáže akékoľvek zlepšenie.
- Nezastavujte liečbu pri prvých príznakoch zlepšenia.
- Pokiaľ sa u vás objavia nežiaduce účinky na koži, budete možno musieť znížiť počet aplikácií za deň alebo na krátku dobu prerušiť používanie Panretin gélu. Je dôležité, aby ste sa o tom poradili s lekárom, ktorý vám povie ako postupovať.

Ak použijete viac Panretinu, ako máte

Nie sú k dispozícii žiadne skúsenosti s predávkovaním Panretinu.

Ak zabudnete užiť Panretin

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku. Ďalšiu dávku aplikujte v obvyklú dobu.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj Panretin môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého. Výskyt vedľajších účinkov je najpravdepodobnejší na mieste aplikácie Panretin gélu a zvyčajne začína sčervenáním. Pri pokračujúcej aplikácii Panretin gélu môže intenzita sčervenania a podráždenia narastať a môže sa objaviť opuch v mieste aplikácie. Pokiaľ sú vedľajšie účinky pre vás priveľmi obťažujúce a objaví sa intenzívne sčervenanie a podráždenie, vyrážka, opuch alebo bolestivosť, požiadať svojho lekára, aby vám odporučil úpravu dávky vášho lieku. Väčšina pacientov je schopná pokračovať v liečbe Panretin gélom po zmene počtu aplikácií za deň. Niekedy je nutné liečbu prerušiť; váš lekár vás bude o tom informovať.

Na pokožke liečenej Panretin gélom boli pozorované nasledujúce nežiaduce účinky:

Veľmi časté (ktoré sa môžu vyskytnúť u viac ako jedného z 10 liečených pacientov):

vyrážka, olupovanie, podráždenie, sčervenanie;
popraskanie, vytváranie chrást, vytváranie krúst, presakovanie, mokvanie;
bolesť, pálenie, bolestivosť;
svrbenie.

Časté (ktoré sa môžu vyskytnúť u menej ako jedného z 10, ale u viac ako jedného zo 100 liečených pacientov):

vytváranie šupín, olupovanie, suchá pokožka;
opuch, zápal;
pichanie, mravčenie;
krvácanie;
zmena zafarbenia pokožky;
kožný vred.

Menej časté (ktoré sa môžu vyskytnúť u menej ako jedného zo 100, ale u viac ako jedného z 1 000 liečených pacientov):

infekcie;
alergické reakcie;
opuch lymfatických uzlín;
bledá pokožka.

Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Panretin

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie uvedenom na okraji tuby.

Uchováajte pri teplote do 25 °C.

Uchováajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Obal udržiavajte dôkladne uzatvorený. Po každom použití tubu pevne uzatvorte vrchnáčikom.

Po otvorení použite do 90 dní.

Otvor tuby s Panretin gélom je uzavretý ochrannou kovovou fóliou. Ak bola tato fólia prepichnutá alebo pri prvom otvorení tuby nie je viditeľná, **NEPOUŽÍVAJTE** liek a vráťte ho do lekárne, kde vám bol vydaný.

Lieky sa nesmú likvidovať odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Panretin obsahuje

- Liečivo je alitretinoín. 1 g gélu obsahuje 1 mg alitretinoínu.
- Ďalšie zložky sú etanol, makrogol 400, hydroxypropylcelulóza a butylhydroxytoluén.

Ako vyzerá Panretin a obsah balenia

Panretin je číry gél žltej farby. Je dodávaný v hliníkovej tube na viacnásobné použitie s vnútornou ochrannou vrstvou z epoxidovej živice, s obsahom 60 g.

Každá skladačka obsahuje jednu tubu gélu.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Eisai GmbH

Lyoner Straße 36

60528 Frankfurt am Main

Nemecko

E-mail: medinfo_de@eisai.net

Výrobca

Eisai Manufacturing Limited
Mosquito Way
Hatfield
Hertfordshire
AL10 9SN
Veľká Británie

Alebo

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

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

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)

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)

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

Táto písomná informácia bola naposledy schválená v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.