

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Panretin 0,1 % gel

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 g gela vsebuje 1 mg alitretinoina (0,1 %).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Gel

Prozoren, rumen gel

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Panretin gel je namenjeno lokalnemu zdravljenju kožnih lezij pri bolnikih s Kaposijevim sarkomom (KS), ki je posledica AIDS, in sicer če:

- lezije niso zagnojene in se niso razvili limfedemi,
- zdravljenje visceralnega KS ni potrebno,
- če se lezije ne odzovejo na sistemsko antiretrovirusno terapijo,
- če radioterapija ali kemoterapija nista primerni.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Terapijo z zdravilom Panretin naj predpiše in nadzoruje le zdravnik specialist, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolnikov s KS.

Moški

Bolniki nanesejo zdravilo Panretin na kožne KS lezije, in sicer tako, da z zadostno količino gela pokrijejo vsako lezijo z ustrezno plastjo.

Pogostost uporabe

Bolniki naj na začetku nanesejo zdravilo Panretin dvakrat dnevno na kožne KS lezije. Pogostost uporabe se lahko postopoma poveča na tri do štiri nanose dnevno, kar je odvisno od odpornosti posamezne lezije, sicer pa je treba upoštevati obdobje najmanj dveh tednov pred povečanjem odmerka. Pogostost uporabe je treba določiti za vsako lezijo posebej. Če se pojavi toksičnost na predelu nanosa, se lahko pogostost uporabe zmanjša tako kot je opisano spodaj. Ni podatkov o učinkovitosti zdravila Panretin, če se ta nanaša manj kot dvakrat dnevno.

Lokalno draženje kože se lahko razvrsti po pet-točkovni lestvici, prikazani v razpredelnici 1. Smernice za prilagoditev zdravljenja zaradi z zdravljenjem povezane lokalne toksičnosti, so specificirane v razpredelnici 2.

Razpredelnica 1 Razvrščanje glede na lokalno draženje kože

STOPNJA	OPREDELITEV KLINIČNIH ZNAKOV
0 = Brez reakcije	Brez
1 = Blago	Razločna rožnata do rdeča barva
2 = Zmerno	Povečana pordelost, morebitni edem
3 = Hudo	Zelo rdeče, z edemom, z ali brez mehurjenja
4 = Zelo hudo	Intenzivno rdeče, oteklina in edem z ali brez znakov nastajanja bul in nekroze

Razpredelnica 2 Smernice za prilagoditev odmerjanja pri toksičnosti, ki omejuje zdravljenje

LOKALNO DRAŽENJE KOŽE (opredeljeno po razpredelnici 1)	PRILAGODITEV ZDRAVLJENJA
Stopnja 0, 1 ali 2	Ukrepi niso potrebi, razen nadaljevanja spremljanja.
Stopnja 3	Pogostost zdravljenja za to lezijo je treba zmanjšati ali zdravljenje v celoti ustaviti. Ko se razdraženost kože zmanjša do stopnje 0 ali 1, lahko zdravljenje ponovno uvedemo z dvema nanosoma dnevno. Povečanje je možno vsaka dva tedna, odvisno od odziva kože.
Stopnja 4	Kot pri draženju po stopnji 3. Zdravljenje pa se ne sme ponovno uvesti, če se je pojavila toksičnost stopnje 4 pri pogostosti nanosa manj kot dvakrat dnevno.

Trajanje uporabe

Priporočamo, da se zdravilo Panretin nanaša na lezije v začetnem obdobju, ki traja do 12 tednov.

Zdravljenje lezij, ki se niso zmanjšale po površini oz. višini do 12. tedna, je treba prekiniti.

Uporaba zdravila se lahko podaljša za lezije, pri katerih se je pokazalo zmanjšanje po višini oz. površini do 12. tedna pod pogojem, da se pokaže nadaljnje izboljšanje oz. vsaj ohranitev odziva ter da bolnik zdravilo še naprej prenaša.

Prekiniti je treba zdravljenje lezij, ki so se po kliničnih ocenah v celoti odpravile.

Varnostni ukrepi pred rokovanjem z zdravilom ali njegovim nanosom

Pred in po nanosu naj si bolniki umijejo roke. Uporaba rokavic ni potrebna.

Preden se izpostavljeni deli kože pokrijejo z oblačili, se mora gel sušiti tri do pet minut. Tesno prilegajoča se oblačila niso primerna.

Posebna pozornost je potrebna pri nanosu gela, saj se le-ta ne sme nanesti na zdravo kožo ob leziji.

Gel se ne sme nanesti na ali v bližino oči oz. drugih telesnih sluznic. Prhanju, kopanju ali plavanju se je po nanosu potrebno izogniti za najmanj tri ure.

Ženske

Varnost in učinkovitost pri ženskah nista bili ugotovljeni zaradi majhnega obsega kliničnih podatkov. Kaposijev sarkom kot posledica AIDS je redek pojav pri ženskah.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Panretin gel pri otrocih, starih do 18 let, še nista bili dokazani.

Podatki niso na voljo.

Zdravilo Panretin ni primerno za uporabo pri otrocih in mladostnikih do 18 let.

Starejši moški

Ni določenih priporočil za uporabo pri starejših moških (nad starostjo 65 let). Kaposijev sarkom kot posledica AIDS je redek pojav pri tej skupini bolnikov.

Bolniki z ledvično ali jetrno okvaro

Ni podatkov glede uporabe zdravila Panretin gel pri bolnikih z ledvično insuficienco ali jetrno boleznijo. S farmakokinetičnimi raziskavami so ugotovili, da sta obseg in pogostost odkritja merljive koncentracije 9-*cis*-retinoidne kisline v plazmi pri KS bolnikih po nanosu zdravila primerljivi z obsegom in pogostostjo merljive koncentracije 9-*cis*-retinoidne kisline v obtoku v plazmi, ki se naravno pojavi pri nezdravljenih posameznikih (glejte poglavje 5.2). Na teoretični osnovi ni potrebna prilagoditev odmerka pri bolnikih z ledvično insuficienco ali boleznijo jeter, vsekakor pa je treba zdravljenje teh bolnikov natančno spremljati. V primeru pojava neželenih učinkov je treba pogostost nanosa zmanjšati ali zdravljenje v celoti prekiniti.

4.3 Kontraindikacije

- Splošna preobčutljivostjo za retinoide, za učinkovino alitretinoin ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Nosečnost in dojenje (glejte poglavje 4.6).
- Ženske, ki načrtujejo nosečnost.
- Zdravljenje KS lezij, ki se pojavijo v neposredni bližini drugih bolezni kože.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Celotno skupino retinoidov povezujejo z občutljivostjo za svetlobo. V kliničnih raziskavah sicer niso poročali o občutljivosti za svetlobo v povezavi z uporabo zdravila Panretin gel, vendar je bolnike potrebno opozoriti, naj zmanjšajo izpostavljenost zdravljenih predelov kože sončni svetlobi ali drugi ultravijolični (UV) svetlobi (glejte poglavje 5.3).

Priporočamo, da dnevno zaužita količina vitamina A s hrano ne presega priporočene vrednosti dnevnega zaužitja vitaminov s hrano (RDI vrednost).

Alitretinoin lahko škodljivo vpliva na razvoj zarodka. Plodne ženske morajo v času zdravljenja kot tudi en mesec po prenehanju zdravljenja z zdravilom Panretin gel (glejte poglavje 4.6) uporabljati učinkovito kontracepcijsko sredstvo.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Na KS lezijah, zdravljenih z zdravilom Panretin, se je treba izogibati uporabi drugih izdelkov za lokalno uporabo. Za preprečitev prekomerne izsušenosti kože in srbenja se lahko v obdobjih med aplikacijami zdravila Panretin nanese mineralno olje. Mineralno olje pa se ne sme nanesti najmanj dve uri pred in po nanosu zdravila Panretin.

Bolnikom ne priporočamo uporabe zdravila Panretin gel hkrati z izdelki, ki vsebujejo *N,N*-dietil-*m*-toluamid (DEET), kar je običajna sestavina pri sredstvih za zaščito pred insekti (repelenti). V toksikoloških raziskavah na živalih so ugotovili povečano toksičnost DEET, kadar je bil le-ta prisoten med sestavinami izdelka.

Obseg in pogostost odkritja merljive koncentracije 9-*cis*-retinoidne kisline v plazmi pri KS bolnikih, ki jim je bilo zdravilo nanešeno na do 64 lezij, sta bila primerljiva z zadevnimi vrednostmi pri bolnikih, ki se niso zdravili. Zato obstaja le majhna možnost medsebojnega delovanja s sistemskimi snovmi.

Kliničnih izsledkov v nadzorovanih študijah medsebojnega delovanja zdravila s sistemskimi antiretrovirusnimi učinkovinami, kot so inhibitorji proteaze, makrolidni antibiotiki in azolni antimikotiki, ni bilo. Čeprav ni razpoložljivih podatkov, je možno, da sočasna uporaba zdravil, ki inducirajo CYP izoencime, zmanjša nivoje alitretinoina v plazmi, s posledičnim možnim negativnim vplivom na učinkovitost zdravila Panretin gel.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo ves čas zdravljenja in še en mesec po zdravljenju uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Moški, ki uporabljajo zdravilo Panretin, morajo z ustreznimi ukrepi zagotoviti, da njihove partnerice ne zanosijo.

Nosečnost

Retinoidi, ki jih dajemo peroralno, so povezani s prirojenimi nepravilnostmi. Če retinoide za lokalno uporabo uporabljamo v skladu z informacijami za njihovo predpisovanje, se zanje v splošnem smatra, da zaradi minimalne absorpcije skozi kožo povzročajo nizko sistemsko izpostavljenost. Vendar pa lahko posamezni dejavniki (npr. poškodovana kožna pregrada, prekomerna uporaba) prispevajo k povečani sistemski izpostavljenosti.

Pri kuncih se je alitretinoin pokazal kot teratogen pri odmerkih, pri katerih je bila koncentracija v plazmi 60-krat višja od najvišje opažene koncentracije v plazmi pri moških bolnikih po lokalni uporabi gela. Vendar pa ni gotovo, do katere mere utegne lokalno zdravljenje z zdravilom Panretin gel povečati koncentracijo 9-*cis*-retinoidne kisline nad vrednost, ki se pojavlja naravno v plazmi žensk s KS. Iz tega razloga je zdravilo Panretin med nosečnostjo ali pri ženskah, ki načrtujejo nosečnost, kontraindicirano (glejte poglavje 3.4). Če bolnica zdravilo uporablja med nosečnostjo ali če med jemanjem tega zdravila zanosi, je treba zdravljenje prekiniti.

Dojenje

Ni znano, ali se alitretinoin izloča preko materinega mleka. Na osnovi koncentracij izmerjenih v plazmi bolnikov, predstavljajo verjetno koncentracije 9-*cis*-retinoidne kisline v materinem mleku le nizko tveganje za dojenčka. Vendar pa morajo matere zaradi možnosti neželenih učinkov pri dojenih otrocih, ki bi bili posledica uporabe zdravila Panretin gel, pred uporabo tega zdravila prenehati z dojenjem oz. ne smejo začeti z dojenjem v času uporabe tega zdravila.

Posebna pozornost je potrebna, da novorojenec s svojo kožo ne pride v stik s predeli kože bolnika(-ce), na katere je bilo pred kratkim naneseno zdravilo Panretin gel. Matere, ki so okužene z virusom HIV, naj ne dojijo svojih otrok, saj v nasprotnem primeru obstaja nevarnost prenosa virusa.

Plodnost

Specifičnih študij plodnosti pri moških ali ženskah niso izvajali. Vendar pa je alitretinoin teratogen, zato morajo moški in ženske z ustreznimi zaščitnimi ukrepi pri ženski preprečiti nosečnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Panretin gel je namenjeno uporabi na koži in nima ali ima le zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, povezani z uporabo zdravila Panretin gel pri KS, ki je posledica AIDS, so se domala vedno pojavili samo na mestu nanosa. Dermalna toksičnost se značilno pojavi kot eritem. Pri nadaljnji uporabi zdravila Panretin gel se lahko eritem poveča in se razvije edem. Dermalna toksičnost lahko postane omejujoča za zdravljenje, spremljana z intenzivnim eritemom, edemom ter nastankom mehurjev. Pri uporabi zdravila Panretin gel je 69,1 % bolnikov opazilo neželene učinke zdravila na mestu nanosa.

Preglednica 3 prikazuje sledeče neželene učinke zdravila na mestu aplikacije, o katerih so poročali bolniki s KS med kliničnimi študijami. Pogostnost pojavljanja neželenih učinkov je uvrščena kot zelo pogosta ($\geq 1/10$), pogosta ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) in občasna ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$). V oklepajih so navedbe za neželene učinke z dobesednimi izrazi.

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Razpredelnica 3 Neželeni učinki, o katerih so poročali bolniki v kliničnih preskušanjih

Organski sistem (terminologija po MedDRA)	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			limfadenopatija
Bolezni živčevja		parestezija (sklenje mravljinčenje)	
Žilne bolezni		hemoragija (krvavitev na mestu lezije ali okrog nje), edem (edem, otekline, vnetje), periferni edem	flebitis, bolezni ožilja
Bolezni kože in podkožja	kožne motnje (pokanje kože, kraste, krastavost, odrgnine, izločanje tekočine, izcedki), izpuščaji (eritem, pordelost, luskavica, draženje, vnetje kože), pruritus (srbenje, pruritus)	kožne razjede, izločanje serozne tekočine, eksfoliativni dermatitis (luščenje kože, lupljenje, deskvamacija, eksfoliacija), sprememba barve kože (sprememba barve v rjavo, obrobna hiperpigmentacija, bledica kože), suha koža	celulitis, vezikularni izpuščaj, makulopapularni izpuščaj, alergijska reakcija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	bolečina (pekoča bolečina, bolečina, občutljivost)		okužba, vključno z bakterijsko okužbo

Varnost zdravila Panretin gel je bila ocenjena v kliničnih raziskavah z več kot 469 bolniki, obolelimi z AIDS povezanim KS, od katerih je bilo 439 zdravljenih z alitretinoinom v koncentraciji 0,1 %.

Pojav motnje kože, kožnih razjed, bolečine in izpuščajev kot posledica uporabe zdravila je bil pogostejši pri bolnikih, ki so uporabili zdravilo Panretin gel štirikrat dnevno v primerjavi s tistimi, ki so ga nanašali manj pogosto. Vendar pa se pojav drugih enako običajnih neželenih učinkov, ki so posledica uporabe zdravila, kot so npr. pruritus, edem, eksfoliativni dermatitis in suha koža, ni povečal kot posledica pogostosti aplikacije.

Rahli/zmerni izpuščaji (vsi primeri ne glede na vzročnost) so se pojavljali redkeje pri bolnikih, ki so se zdravili manj kot 16 tednov v primerjavi s tistimi, ki so se zdravili za čas 16 tednov ali dlje (rahlo: 33 % napram 63 %; zmerno: 29 % napram 43 %). Pojav hudih izpuščajev ni bil povezan s trajanjem zdravljenja (10 % v obeh primerih).

Lokalna dermalna toksičnost, ki je povezana s terapijo z zdravilom Panretin gel, je bila večinoma odpravljena s prilagoditvijo zdravljenja ali s prekinitvijo (glejte poglavje 4.2).

Poročali so le o dveh hudih neželenih učinkih (sepsa in celulit pri istem bolniku).

Neželeni učinki, opaženi pri uporabi zdravila Panretin gel, so podobni tistim, opaženim pri drugih lokalnih retinoidih. Malo verjetno je, da se neželeni sistemski stranski učinki, povezani z oralnimi retinoidi, opazijo tudi pri uporabi zdravila Panretin gel, ker sta bila obseg in pogostost merljive koncentracije 9-*cis*-retinoidne kisline v plazmi po aplikaciji zdravila primerljiva z obsegom in pogostostjo merljive koncentracije 9-*cis*-retinoidne kisline, ki kroži in se naravno pojavlja pri posameznikih, ki se ne zdravijo.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

O primerih prevelikega odmerjanja niso poročali.

Sistemska toksičnost po akutnem prevelikem odmerjanju z zdravilom Panretin gel je malo verjetna.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: drugi antineoplastiki, Oznaka ATC: LO1XX22

Čeprav se za molekularno delovanje alitretinoina misli, da je posredovano z njegovim medsebojnim delovanjem z retinoidnimi receptorji, natančni mehanizem delovanja tega zdravila pri lokalnem zdravljenju kožnih lezij, ki nastanejo zaradi z AIDS povezanim KS ni znan. Alitretinoin (9-*cis*-retinoidna kislina), je naravno prisoten endogeni hormon, soroden z vitaminom A, ki se veže na in aktivira vse znane znotrajcelične podtipе retinoidne receptorje (RAR α , RAR β , RAR γ , RXR α , RXR β , RXR γ). Ko so aktivirani, delujejo ti receptorji kot od liganda odvisni transkripcijski faktorji in uravnavajo izražanje specifičnih genov. Regulacija izražanja genov z alitretinoinom nadzoruje proces celične diferenciacije in proliferacije v tako normalnih kot tudi neoplastičnih celicah. Učinkovitost zdravila Panretin gel pri zdravljenju KS lezij se lahko poveže z ugotovljeno sposobnostjo alitretinoina za inhibicijo rasti KS celic *in vitro*.

Pri uporabi zdravila Panretin gel lahko pričakujemo le lokalne terapevtske učinke. Zdravilo Panretin gel nima vloge pri preprečevanju ali zdravljenju visceralnega KS.

V dveh kontroliranih, multicentričnih, randomiziranih, dvojno slepih študijah faze III s paralelnimi skupinami, so ugotavljali učinkovitost zdravila Panretin gel za zdravljenje indeksiranih kožnih lezij KS (razpredelnica 4). Stopnjo odziva pri bolnikih so analizirali merili za odziv lezij pri KS Skupine kliničnih študij za AIDS (ACTG). Študija 1 je zajemala odprto fazo, v kateri so se bolniki sami odločili za sodelovanje. Za študijo 2 je sledila odprta faza (študija 2a), v kateri so sodelovali le bolniki, ki so bili izbrani za nadaljevanje študije 2.

Razpredelnica 4 Najboljši odziv po merilih skupine kliničnih študij za AIDS (ACTG) za fazo s kontrolo vehikla

	Študija 1 (TID, QID) ¹		Študija 2 (BD) ²	
	Panretin N= 134	Vehikel N=134	Panretin N=62	Vehikel N=72
Celotni klinični odziv (CCR) %	0,7	0,0	1,6	0,0
Delni odziv (PR) %	34,3	17,9	35,5	6,9
Stabilna bolezen %	50,0	59,0	43,5	58,3
Progresivna bolezen %	14,9	23,1	19,4	34,7
Skupni odziv %	35,1	17,9 p=0,002	37,1	6,9 p=0,00003

1. S protokolom določeno odmerjanje je bila uporaba trikrat dnevno (TID), ki se je stopnjevala do štirikrat dnevno (QID) po dveh tednih, s prilagoditvijo navzdol pri toksičnosti.
2. S protokolom določeno odmerjanje je bila uporaba le dvakrat dnevno (BD), s prilagoditvijo navzdol pri toksičnosti.

V odprti fazi študije 1 (N = 184) se je skupna stopnja odziva povečala na 66,7 %. V študiji 2a (N = 99) se je skupna stopnja odziva povečala na 56,1 %.

V študiji 1 je od 110 bolnikov, ki so se odzvali, 36 (33 %) ponovno zbolelo, medtem ko so z izjemo štirih bili še vsi na aktivnem zdravljenju.

Stopnje odziva so analizirali po bolnikih in lezijah kot enotah analize. V razpredelnici 5 so posredovane posamezne stopnje odziva bolnikov, ki so se zdravili z zdravilom Panretin gel v fazi III.

Razpredelnica 5 Indeks/indikator odzivi¹ lezij pri bolnikih v času prvih 12 tednov v začetni slepi fazi študije

	Bolniki z dano številko indeksa/indikatorja za odziv lezij (CCR ali PR)			
	Študija 1		Študija 2	
Število odzivov	Panretin (N=134)	Vehikel (N=134)	Panretin (N=62)	Vehikel (N=72)
Lezije ^{2,3}	N % ⁴	N % ⁴	N % ⁴	N % ⁴
Najmanj ena	73 (54,5 %)	42 (31,3 %)	33 (53,2 %)	21 (29,2 %)
Najmanj štiri	27 (20,1 %)	8 (6,0 %)	8 (12,9 %)	2 (2,8 %)

1. Študija 1, 6 indeksnih lezij; študija 2, do 8 indeksnih lezij
2. Odziv vsake indeksne lezije je bil ocenjen posebej.
3. Lezije, ki so se odzvale v času prvih 12 tednov študije, začetna slepa faza, potrjeno za čas najmanj štirih tednov študije (dokaz odziva se je lahko pojavil po 12 tednih pri nekaterih lezijah v študiji 1).
4. Odstotek izračunan kot število bolnikov z odzivajočimi se lezijami, deljeno s skupnim številom bolnikov v začetni slepi fazi.

V enem poskusu je 29 % lezij, ki so dosegle delni odziv (PR), ne pa celotnega kliničnega odziva (CCR) v času prvih 12 tednov zdravljenja, doseglo celotni klinični odziv (CCR) med podaljšanim zdravljenjem po 12 tednih. Napovedani čas za lezije, ki so naprej pokazale delni odziv (PR) in dosegle kasnejši celotni klinični odziv (CCR), je bil 168 dni. Priporočamo, da se zdravilo Panretin gel uporablja za začetno fazo zdravljenja, ki traja do 12 tednov. Uporaba se lahko nadaljuje pri lezijah, ki so se v tem času odzvale na zdravilo, sicer pa pod pogojem, da se odziv še izboljša ali vsaj ohrani ter

da bolnik zdravilo še naprej prenaša. Če se doseže celotni odziv lezije, nadaljnja uporaba zdravila Panretin gel na taki leziji ni več potrebna.

Ni podatkov učinkovitosti zdravila Panretin gel pri nanosu na komplicirane lezije (*npr.* v prisotnosti limfedema).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

V kliničnih študijah z bolniki s kožnimi lezijami, ki so nastale zaradi KS povezanega z AIDS, so določili koncentracijo 9-*cis*-retinoidne kisline v plazmi, in sicer po ponavljajoči se večkratni dnevni aplikaciji zdravila Panretin gel za čas do 60 dni. Del teh bolnikov so spremljali za zdravljenje do 64 lezij (razpon 4-64, povprečje 11,5 lezij) in do 44 tednov (razpon 2-44, povprečje 15 tednov). V zadnji sta bila obseg in pogostost odkritja merljive koncentracije 9-*cis*-retinoidne kisline v plazmi pri bolnikih s KS po dajanju zdravila primerljiva z obsegom in pogostostjo odkritja merljive koncentracije 9-*cis*-retinoidne kisline v plazmi, ki se naravno pojavlja pri nezdravljenih posameznikih.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksičnost

Trije različni odmerki alitretinoina (0,01 %, 0,05 %, ali 0,5 %) v obliki gela za lokalno uporabo so bili dani podganam v študiji dermalne toksičnosti, ki je trajala 28 dni. Opaženi učinki na mestu aplikacije so vsebovali eritem, epidermalno otekanje, luskavico in odstopanje rožene plasti. Analize klinične patologije so pokazale občutno povečanje absolutnega števila polimorfonuklearnih levkocitov, števila monocitov, odstotek monocitov ter upadanje odstotka limfocitov v diferencialni krvni sliki belih krvnih teles na 29. dan, in sicer pri podganah, ki so jih zdravili z 0,5 % alitretinoinovim gelom. Klinično-kemični podatki so pokazali biološko relevantno povečanje srednje vrednosti BUN-a ter vrednosti alkalne fosfataze pri ženskah po 28-dnevem zdravljenju. LDL v serumu je bil zvišan tako pri skupinah moških kot žensk na 29. dan. Ni bilo biološko relevantnih hematoloških sprememb ali kemičnih sprememb seruma v obdobju po 14 dneh. Opažena povečanja v povprečnih razlikah vrednosti razmerja »srce / končna telesna teža« so predpisali predvsem razliki v končnih telesnih težah.

Po zdravljenju z 0,5 % gelom alitretinoina so bile srednje koncentracije v plazmi pri podganjih samicah večinoma pod spodnjo dokazljivo mejo (5 nMol) ter koncentracije v plazmi pri samcih okoli 200 nMol. V nasprotju s temi spoznanji pri podganah, koncentracije 9-*cis*-retinoidne kisline v plazmi pri bolnikih s KS, ki so uporabljali zdravilo Panretin gel, nikoli niso presegle 0,638 ng/ml (2,13 nMol). Ta raven predstavlja približno 1/100 srednje koncentracije, merjene pri podganjih samcih.

Genotoksičnost

Genotoksični potencial alitretinoina so raziskali z Ames-ovim testom, *in vivo* mikronukleus testom na miših, testom kromosomske aberacije pri človeških limfocitih, ter CHO testom mutacije celic. Zdravilo se ni izkazalo kot genotoksično.

Karcinogeneza, mutageneza, oslabitev plodnosti

Ni izvršenih študij za določitev kancerogenega potenciala alitretinoina. Analizirali so mutageni potencial alitretinoina, ki se je v Amesovem testu, *in vitro* mikronukleus testu pri miših, testu kromosomske aberacije pri človeških limfocitih ter CHO testu o mutaciji celic, izkazal kot negativen.

Teratogenost

V študiji s peroralnimi odmerki pri kuncih je alitretinoin induciral hude malformacije pri 35-krat večjem odmerku v primerjavi z lokalnim odmerkom pri ljudeh. Ta odmerek je pri kuncih povzročil 60-krat višjo koncentracijo v plazmi v primerjavi z najvišjo opaženo koncentracijo v plazmi

pri bolnikih s KS po lokalni aplikaciji zdravila Panretin gel. Neposredno po peroralnem dajanju kuncem z 12-krat večjim odmerkom v primerjavi z lokalnim odmerkom pri ljudeh (ki je povzročil 60-krat višjo koncentracijo v plazmi v primerjavi z najvišjo opaženo koncentracijo v plazmi pri bolnikih s KS po lokalni uporabi gela) niso opazili močnih nepravilnosti. Vendar pa so opazili povečano pogostnost fuzije prsnice (sternebrae).

Fototoksičnost

Fototoksičnost alitretinoina so ocenili na osnovi kemičnih lastnosti ter podatkov iz nabora *in vitro* testov. Na osnovi rezultatov je verjetno, da alitretinoin absorbira svetlobo na UV področju ter da je podvržen fotodegradaciji drugih izomerov (predvsem *trans*-retinoidne kisline). Zaradi vezanja na histidin in fotoprotein ima alitretinoin le nizek potencial za draženje zaradi svetlobe. V celičnih *in vitro* testih je alitretinoin pokazal le šibak fototoksični potencial.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

etanol
makrogol 400
hidroksopropilceluloza
butilhidroksitoluen

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili. Izogibajte se nanosu drugih lokalnih pripravkov na zdravljene KS lezije. Zdravilo Panretin gel se ne sme uporabiti sočasno z izdelki, ki vsebujejo DEET.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprto: 3 leti.

Med uporabo: Preostanek vsebine v tubi je treba 90 dni po prvem odprtju zavreči.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnine za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Vsebnik shranjujte tesno zaprt.

Po odpiranju tube morate pokrovček tube ponovno namestiti ter tesno zapreti, tako da je tuba nepropustna za zrak. Odprte tube shranjujte pri temperaturi do 25 °C ter jih zaščitite pred močno svetlobo in vročino (npr. pred neposredno sončno svetlobo).

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo Panretin gel je na razpolago v aluminijasti tubi z epoksi prevleko za večkratno uporabo. Vsaka škatla vsebuje eno tubo z gelom.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Zdravilo Panretin gel vsebuje alkohol, zavarujte pred odprtim ognjem.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/00/149/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve podaljšanja dovoljenja: 11. oktober 2000
Datum zadnjega podaljšanja dovoljenja: 27.september 2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA II

- A. IMETNIK DOVOLJENJA ZA IZDELAVO ZDRAVILA, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJE**
- B. POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- C. POSEBNE ZAHTEVE, KI JIH MORA IZPOLNITI IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

A IMETNIK DOVOLJENJA ZA IZDELAVO ZDRAVILA, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJE

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serije

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

Or

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Nemčija

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE, PREDPISANI IMETNIKU DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

- **POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

Navedba smiselno ni potrebna.

- **DRUGI POGOJI**

Navedba smiselno ni potrebna.

C. POSEBNE ZAHTEVE, KI JIH MORA IZPOLNITI IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Navedba smiselno ni potrebna.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI**BESEDILO NA ŠKATLI IN NALEPKI TUBE****1. IME ZDRAVILA**

Panretin 0,1 % gel
alitretinoin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

1 g gela vsebuje 1 mg alitretinoina (0,1 %).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi etanol, makrogol 400, hidroksopropilcelulozo, butilhidroksitoluen.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Gel, 60 g

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za dermalno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Ni primerno za nanos v oči ali na sluznice.
Vsebuje alkohol, zavarujte pred odprtim ognjem.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
Vsebnik shranjujte tesno zaprt.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Nemčija

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/00/149/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Panretin 0,1 % gel

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

B. NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Navodilo za uporabo

Panretin 0,1 % gel alitretinoin

Pred začetkom jemanja uporabo natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuj navodilo

1. Kaj je zdravilo Panretin in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Panretin
3. Kako uporabljati zdravilo Panretin
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Panretin
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Panretin in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Panretin spada v skupino zdravil, ki je sorodna vitaminu A in jo imenujemo retinoidi.

Zdravilo Panretin se uporablja pri bolnikih s Kaposijevim sarkomom (KS), ki se pojavi zaradi AIDS. Namenjen je zdravljenju KS lezij:

- ki se nahajajo le na koži,
- ki se niso odzvale na vaše HIV zdravljenje,
- kjer koža oz. lezija ni počila,
- kjer koža v okolici ni otekla in
- če vaš zdravnik meni, da druge oblike zdravljenja za vas niso primerne.

Zdravilo Panretin se ne uporablja za zdravljenje KS, ki se pojavi v telesu.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Panretin

Ne uporabljajte zdravila Panretin

- če ste alergični na alitretinoin ali podobna zdravila, ki vsebujejo retinoide,
- če ste alergični na katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če ste noseči,
- če načrtujete nosečnost,
- če dojite,
- za nanos na KS lezije, ki se nahajajo v neposredni bližini drugih obolenj kože.

Bodite posebno pozorni pri uporabi zdravila Panretin

- Uporaba zdravila Panretin pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let, ni odobrena.
- Gela ne nanašajte na ali blizu občutljivih delov telesa, kot so oči, nosnice, usta, ustnice, vagina, glavica penisa, rektum ali anus.
- Gela ne nanašajte na zdravo kožo okoli KS lezije. Zdravilo Panretin gel lahko povzroča neželeno draženje ali pordelost zdrave kože.

- Ne uporabljajte sredstev proti insektom, ki vsebujejo DEET (*N,N*-dietil-*m*-toluamid) ali drugih izdelkov, ki vsebujejo DEET v času uporabe zdravila Panretin gel.
- Preprečite daljšo izpostavljenost zdravljenih delov kože sončni svetlobi ali drugi ultravijolični (UV) svetlobi (kot so npr. solariji).
- Med posameznim nanašanjem zdravila Panretin gel lahko uporabite mineralno olje. To vam bo pomagalo preprečiti prekomerno izsušenost kože ali srbenje. Mineralnega olja pa ne smete nanašati najmanj dve uri pred ali po nanosu zdravila Panretin gel.
- Plodne ženske si morajo tako v času uporabe kot tudi en mesec po prenehanju uporabe zdravila Panretin gel zagotoviti učinkovito kontracepcijsko sredstvo.

Druga zdravila in zdravilo Panretin

Izogibajte se uporabi drugih izdelkov na zdravljenih KS lezijah, kot so sredstva za odvrčanje insektov (repelenti), ki se nanesejo na kožo.

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katero koli drugo zdravilo, tudi če ste jih dobili brez recepta.

Uporaba zdravila Panretin skupaj s hrano in pijačo

Priporočamo, da ne zaužijete količine vitamina A skupaj s hrano, ki bi bila večja od tiste, ki vam jo je svetoval zdravnik.

Nosečnost

NE uporabljajte zdravila Panretin gel, če ste noseči ali če nameravate zanositi. Za dodatne informacije se prosimo obrnite na svojega zdravnika. V času uporabe kot tudi en mesec po prenehanju uporabe zdravila Panretin gel morate uporabiti učinkovito kontracepcijsko sredstvo.

Dojenje

Ne dojite svojega otroka če uporabite zdravilo Panretin gel. Bodite posebej pozorni, da vaš otrok ne pride v stik z deli kože, ki ste jih pravkar zdravili z zdravilom Panretin gel.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Le malo verjetno je, da bi zdravilo Panretin gel vplivalo na sposobnost vožnje ali upravljanja s stroji.

3. Kako uporabljati zdravilo Panretin

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Za prvo odpiranje morate s koničastim delom pokrovčka preluknjati kovinsko varnostno tesnilo na tubi.

Kako uporabljamo zdravilo Panretin gel: samo za kožno uporabo (nanos na kožo)

Na začetku nanesite dvakrat dnevno, enkrat zjutraj in enkrat zvečer. Za tem bo zdravnik določil, kolikokrat boste gel nanesli, in sicer odvisno od odziva KS ter morebitnih stranskih učinkov.

S čistim prstom nanesite zdravilo Panretin gel na KS lezije. Nanesite zadostno količino gela na celotno površino lezij(e), ki jih (jo) želite zdraviti. Ni potrebno, da gel na lezijo nanesete z vtiranjem. Preprečite nanos gela na zdravo kožo okoli lezije. S previdnim nanosom gela le na predel KS lezije boste pomagali omiliti morebitno draženje ali pordelost kože. Pri pravilnem nanosu mora nekaj gela ostati vidnega na površini lezije.

- Takoj po uporabi si s krpico za enkratno uporabo obrišite prst(e), ki ste ga (jih) uporabili za nanos gela, kot tudi vse dele zdrave kože, ki so prišli v stik z gelom. Z milom in vodo si umijte roke ter obrišite zdravo kožo, ki je prišla v stik z gelom.
- Pustite gel sušiti tri do pet minut, preden zdravljene predele kože pokrijete z ohlapnim oblačilom. Ne pokrivajte oskrbljene lezije s povojem ali drugim materialom.
- Za kopanje ali prhanje priporočamo uporabo blagega mila.
- Če menite, da je učinek zdravila premočan ali prešibak, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Po vsakem nanosu se morate za najmanj tri ure odpovedati prhanju, kopanju in plavanju.
- Ne praskajte se po zdravljenih delih kože.
- Zdravilo Panretin vsebuje alkohol. Ne približujte ga odprtemu plamenu.

Zdravnik vas bo seznanil s trajanjem zdravljenja.

- Ne odnehajte, če ne opazite takojšnjega izboljšanja.
- Do prvih znakov izboljšanja lahko mine tudi do 12 tednov.
- Ne prenehajte z zdravljenjem po prvih znakih izboljšanja.
- Če se razvijejo neželeni kožni znaki morate morda zmanjšati število dnevnih nanosov zdravila Panretin gel ali pa za kratek čas prenehati z uporabo zdravila. Pomembno je, da se obrnete na svojega zdravnika, ki vam bo razložil, kaj je potrebno storiti.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Panretin, kot bi smeli

Ni poročil o primerih prevelikega odmerjanja zdravila Panretin gel.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Panretin

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnjega. Naslednji odmerek nanesite ob običajnem času.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo Panretin neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Neželeni učinki se večinoma pojavijo na delih kože, na katere ste nanesli zdravilo Panretin gel ter se običajno začnejo s pordelostjo kože. Z nadaljnjo uporabo zdravila Panretin gel se lahko pordelost in draženje kože povečata ter se razvijejo otekline na mestu aplikacije. Če stranski učinki postanejo zelo neprijetni, z intenzivno pordelostjo in draženjem kože, če se razvijejo izpuščaji, otekline ali bolečine, se obrnite na svojega zdravnika za nasvet glede odmerjanja zdravila za vaše zdravljenje. Večina bolnikov lahko nadaljuje z uporabo zdravila Panretin gel s prilagojenim številom dnevnih nanosov zdravila. Včasih pa je potrebno zdravljenje prekiniti. O tem vas bo obvestil zdravnik.

Opazili so sledeče neželene učinke na delih kože, na katere je bilo naneseno zdravilo Panretin gel:

Zelo pogosto (ki se lahko pojavijo pri več kot enem od 10 zdravljenih bolnikov):

Izpuščaji, luskavica, draženje, pordelost

Pokanje kože, nastajanje krast, krastavost, izločanje tekočine, izcedki

Bolečina, pekoča bolečina, občutljivost

Srbenje

Pogosto (ki se lahko pojavijo pri manj kot enem od 10, toda pri več kot enem od 100 zdravljenih bolnikov):

Luščenje kože, lupljenje, suha koža

Otekline, vnetje

Sklenje, srbenje

Krvavenje

Sprememba barve kože
Razjeda na koži

Občasno (ki se lahko pojavijo pri manj kot enem od 100, toda pri več kot enem od 1.000 zdravljenih bolnikov):

Okužbe
Alergijske reakcije
Otekle bezgavke
Bledica kože

Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Panretin

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na tubi.

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Vsebnik shranjujte tesno zaprt. Po vsaki uporabi tesno zaprite tubo s pokrovčkom.

Po odprtju lahko zdravilo uporabljate največ 90 dni.

Odprtina tube zdravila Panretin gel je pokrita s kovinskim varnostnim tesnilom. Če je tesnilo predrto ali če sploh ni vidno pri prvem odpiranju ovojnine, zdravila **NE SMETE UPORABITI**. Zdravilo vrnite lekarni.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Panretin

- Učinkovina je alitretinoin. 1 g gela vsebuje 1 mg alitretinoina.
- Druge sestavine so etanol, makrogol 400, hidroksopropilceluloza in butilhidroksitoluen.

Izgled zdravila Panretin in vsebina pakiranja

Zdravilo Panretin je prozoren gel rumene barve. Je na razpolago v aluminijasti tubi z epoksi prevleko za večkratno uporabo.

Vsaka škatla vsebuje eno tubo z gelom.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Izdelovalec

Eisai Manufacturing Limited
Mosquito Way
Hatfield
Hertfordshire
AL10 9SN
Velika Britanija

Or

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

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

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

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)

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

Navodilo je bilo odobreno

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<http://www.ema.europa.eu/>.