

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ledaga 160 микрограма/g гел

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки грам гел съдържа хлорметинов хидрохлорид, еквивалентен на 160 микрограма хлорметин.

Помощни вещества с известно действие

Всяка туба съдържа 10,5 грама пропиленгликол и 6 микрограма бутилхидрокситолуен.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Гел

Прозрачен, безцветен гел.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ledaga е показан за локално лечение на кожен Т-клетъчен лимфом от тип микозис фунгоидес (MF-тип на CTCL) при възрастни пациенти (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Ledaga трябва да се започне от лекар с подходящ опит.

Дозировка

Тънък филм Ledaga трябва да се нанася веднъж дневно върху засегнатите области на кожата.

Лечението с Ledaga трябва да се прекъсне при каквато и да е степен на кожна улцерация или образуване на мехури, или умерено тежък или тежък дерматит (напр. отчетливо зачервяване с едем). След подобряване лечението с Ledaga може да се поднови с намалена честота – веднъж на всеки 3 дни. Ако подновяването на лечението се понася добре в продължение на най-малко 1 седмица, честотата на приложение може да се увеличи до веднъж на два дни в продължение на най-малко 1 седмица, а след това - до веднъж дневно, ако се понася добре.

Старческа възраст

Препоръчителната дозировка за пациенти в старческа възраст (≥ 65 години) е същата както при по-млади възрастни пациенти (вж. точка 4.8).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Ledaga при деца на възраст от 0 до 18 години не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Ledaga е за локално приложение върху кожата.

Следните инструкции трябва да се спазват от пациентите или болногледачите, когато нанасят Ledaga:

- Пациентите трябва старателно да измиват ръцете си със сапун и вода веднага след боравене с или нанасяне на Ledaga. Пациентите трябва да нанасят Ledaga върху засегнатите области на кожата. В случай на експозиция на незасегнати области на кожата на Ledaga, пациентите трябва да измият влезлите в контакт области със сапун и вода.
- Болногледачите трябва да носят нитрилни ръкавици за еднократна употреба, когато нанасят Ledaga при пациенти. Болногледачите трябва внимателно да свалят ръкавиците (като ги обръщат с вътрешната част навън при сваляне, за да избегнат контакт с Ledaga) и старателно да измиват ръцете си със сапун и вода след сваляне на ръкавиците. Ако се получи случайна експозиция на кожата на Ledaga, болногледачите трябва веднага да измият влезлите в контакт области старателно със сапун и вода в продължение на най-малко 15 минути. Замърсените дрехи да се свалят и изперат.
- Отворът на тубата е покрит със запечатано предпазно фолио. Капачката трябва да се използва за пробиване на запечатаното предпазно фолио. Тубата не трябва да се използва и трябва да се свържете с фармацевта, ако запечатано предпазно фолио липсва, ако е пробито или отворено.
- Ledaga трябва да се нанася веднага или в рамките на 30 минути след изваждане от хладилника. Тубата трябва да се връща в хладилника веднага след всяка употреба. С чисти ръце, тубата трябва да се върне в оригиналната кутия и кутията трябва да се постави в предоставената прозрачна плътно затваряща се найлонова торбичка за съхранение в хладилника.
- Ledaga трябва да се нанася върху напълно суха кожа най-малко 4 часа преди или 30 минути след вземане на душ или измиване. Пациентът трябва да остави третираните области да изсъхнат за 5 до 10 минути след нанасяне, преди да ги покрие с дрехи. Оклузивни превръзки (непропускащи въздух или вода) не трябва да се използват върху области на кожата, където е нанесен Ledaga.
- Емолиенти (овлажнители) или други продукти за локално приложение може да се нанасят върху третираните области 2 часа преди или 2 часа след нанасяне на Ledaga.
- Трябва да се избягват огън, пламъци и пушене до изсъхването на Ledaga.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към хлорметин или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Експозиция на лигавиците или на очите

Трябва да се избягва контакт с лигавици, особено тези на очите. Експозиция на лигавици, като например устната или носната лигавица, причинява болка, зачервяване и улцерация, като те могат да бъдат тежки. Експозиция на очите на хлорметин причинява болка, изгаряния, възпаление, фотофобия и замъглено зрение. Могат да се получат слепота и тежко необратимо увреждане на предната част на окото.

Пациентите трябва да бъдат посъветвани, че ако възникне експозиция на каквато и да е лигавица, тогава:

- веднага трябва да се направи промиване с обилно количество вода в продължение на най-малко 15 минути (или с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, или може да се използва балансиран солеви разтвор за иригация на очите, ако е налице очна експозиция) и
- трябва веднага да се потърси медицинска помощ (включително консултация с офталмолог, ако има очна експозиция).

Локални кожни реакции

По време на лечение пациентите трябва да бъдат оценявани за кожни реакции, като например дерматит (напр. зачервяване, оток, възпаление), пруритус, образуване на мехури, улцерация и кожни инфекции. Лицето, гениталиите, анусът и кожата в интертригинозните области са с повишен риск от кожни реакции към локално приложен хлорметин.

За информация относно промяна на дозата в случай на кожни реакции вижте точка 4.2.

Свръхчувствителност

В литературата има съобщения за реакции на свръхчувствителност, включително отделни случаи на анафилаксия, след приложение на локални лекарствени форми на хлорметин (вж. точки 4.3 и 4.8).

Рак на кожата

Терапии за приложение върху кожата при MF-тип на CTCL са свързани с вторични видове рак на кожата, въпреки че не е установен конкретния принос на хлорметин. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за развитие на различни видове рак на кожата по време и след преустановяване на лечението с хлорметин.

Вторична експозиция на Ledaga

Прекият контакт на кожата с Ledaga трябва да се избягва при други хора, освен пациента. Рисковете от вторична експозиция могат да включват кожни реакции, увреждане на лигавицата и различни видове рак на кожата. Препоръчителните инструкции за приложение трябва да се спазват, за да се предотврати вторична експозиция (вж. точка 4.2).

Помощни вещества

Този лекарствени продукт съдържа пропиленгликол и бутилхидрокситолуен.

Пропиленгликол може да причини дразнене на кожата.

Бутилхидрокситолуен може да причини локални кожни реакции (напр. контактен дерматит) или дразнене на очите и лигавиците.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Ledaga не се препоръчва при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

Бременност

Има ограничени данни от употребата на хлорметин при бременни жени.

Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност след системно приложение (вж. точка 5.3).

Ledaga не се препоръчва по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали хлорметин се екскретира в кърмата.

Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата поради възможността за локална или системна експозиция на кърмачето на хлорметин посредством контакт с кожата на майката.

Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови терапията с Ledaga, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

При животни са документирани нежелани реакции на хлорметин по отношение на фертилитета при мъжки индивиди след системно приложение (вж. точка 5.3). Не е известно доколко това има значение за хора, получаващи локален хлорметин.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Ledaga не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

В рандомизирано контролирано проучване (n = 128 с експозиция на Ledaga при медиана на продължителността 52 седмици) най-честите нежелани реакции към Ledaga са свързани с кожата: дерматит (54,7%; напр. дразнене на кожата, еритем, обрив, уртикария, усещане за парене на кожата, болка по кожата), пруритус (20,3%), кожни инфекции (11,7%), улцерация и образуване на мехури по кожата (6,3%), и хиперпигментация на кожата (5,5%). Има съобщения за кожни реакции на свръхчувствителност при 2,3% от лекуваните пациенти.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, съобщени при употреба на Ledaga в активно-контролирано проучване при пациенти с MF-тип на CTCL, са показани по-долу. Честотите са дефинирани в съответствие със следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до

< 1/100); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Във всяка от групите по честота, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Нарушения на имунната система	
Чести	Свръхчувствителност
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Много чести	Дерматит, кожни инфекции, пруритус
Чести	Кожна улцерация и образуване на мехури, хиперпигментация на кожата

Популация в старческа възраст

В контролираното клинично проучване 31% (79/255) от популацията по проучването са на възраст 65 години или повече. Профилът на безопасност, наблюдаван при пациенти в старческа възраст, е подобен на този в общата популация пациенти.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Няма съобщения за случаи на предозиране след кожно приложение на Ledaga по време на програмата за клинично разработване или в постмаркетинговия период. Лечението на предозиране трябва да се състои в измиване с вода на областта с експозиция.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, азотипритни аналози, АТС код: L01AA05.

Механизъм на действие

Хлорметин е бифункционално алкилиращо средство, което инхибира бързо пролифериращите клетки.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността и безопасността на Ledaga са оценени в рандомизирано, многоцентрово, заслепено за наблюдаващия, активно-контролирано, неинфериорно клинично проучване (Проучване 201) при 260 възрастни пациенти със стадий IA (141), IB (115) и IIA (4) на MF-тип на CTCL, които са получавали най-малко една предшестваща терапия, насочена към кожата. Предшестващите терапии, които отговарят на условията за включване, са локални

кортикостероиди, фототерапия, локален бексаротен и локален азотен иприт. Не се изисква пациентите да са рефрактерни на или с непоносимост към предшестващите терапии. Пациентите са стратифицирани на база стадий (IA спрямо IB и IIA), а след това са рандомизирани да получават или Ledaga (еквивалентно на 0,02% хлорметинов HCl), или компаратора (маз 0,02% хлорметинов HCl на петролна основа).

Изпитваният лекарствен продукт се прилага локално, веднъж дневно в продължение на 12 месеца. Прилагането е можело да бъде спряно или продължено с намалена честота в случай на кожни реакции. Медианата на използваното количество Ledaga на ден е 1,8 g. Максималното индивидуално използвано количество на ден в проучването е 10,5 g гел (т.е. 2,1 mg хлорметинов HCl).

Първичната крайна точка за ефикасност в Проучване 201 е честотата на отговор по Съставна оценка на индекса за тежест на лезиите (Composite Assessment of Index Lesion Severity, CAILS). Оценката е направена от заслепен наблюдател. Отговорът се дефинира като поне 50% подобрене в скората по CAILS на изходно ниво, потвърден на следваща визита най-малко 4 седмици по-късно. Пълният отговор се дефинира като потвърден скор 0 по CAILS. Частичният отговор се дефинира като намаление с най-малко 50% в скората по CAILS на изходно ниво. Не по-малка ефикасност (неинфериорност) се счита за демонстрирана, ако долната граница на 95% доверителен интервал около съотношението на честотите на отговор (Ledaga/компаратор) е по-голямо от или равно на 0,75. Скорът по CAILS е коригиран чрез изваждане на скората за пигментация и опростяване на скалата за надигнатост на плаките.

Като основна вторична крайна точка пациентите са оценявани и с помощта на Инструмента за претеглена оценка на тежестта (Severity Weighted Assessment Tool, SWAT), който е базиран на оценка на всички лезии. Критериите за отговор са същите както за CAILS.

Ефикасността е оценена в популацията, оценяема за ефикасност (Efficacy Evaluable, EE), която включва всички 185 пациенти, които са лекувани в продължение на най-малко 6 месеца без съществени отклонения от протокола [Таблица 1], и intent-to-treat популацията (ITT), която включва всички 260 рандомизирани пациенти.

Таблица 1 Честота на отговор, потвърден чрез CAILS и SWAT след 12 месеца в Проучване 201 (популация, оценяема за ефикасност)

	Честота на отговор (%)		Съотношение	95% CI
	Ledaga N = 90	Компаратор N = 95		
Общ отговор по CAILS (CR+PR)	76,7%	58,9%	1,301	1,065 - 1,609
Пълен отговор (CR)	18,9%	14,7%		
Частичен отговор (PR)	57,8%	44,2%		
Общ отговор по SWAT (CR+PR)	63,3%	55,8%	1,135	0,893 - 1,448
Пълен отговор (CR)	8,9%	4,2%		
Частичен отговор (PR)	54,4%	51,6%		

CAILS = Съставна оценка на индекса за тежест на лезиите; CI = доверителен интервал; CR = Пълен отговор; PR = Частичен отговор; SWAT = Инструмент за претеглена оценка на тежестта.

Съотношението на отговор и 95% доверителен интервал при ITT популацията са 1,226 (0,974 - 1,552) за CAILS и 1,017 (0,783 - 1,321) за SWAT, и поради това съответства на тези в EE популацията за общите отговори както за CAILS, така и за SWAT.

Намаление на средните скорове по CAILS е наблюдавано още на 4-та седмица с допълнителни намаления, наблюдавани при продължаване на терапията.

В ЕЕ популацията процентът на пациентите, които са постигнали отговор, потвърден чрез CAILS, е подобен на този между стадиите на заболяването IA (79,6%) и IB-IIA (73,2%).

Резултатите по отношение на другите вторични крайни точки (отговор в процент на засегнатата площ на телесна повърхност, време до първи потвърден отговор по CAILS, продължителност на първи потвърден отговор по CAILS и време до прогресия на заболяването) съответстват на тези за CAILS и SWAT.

Малък брой участници (6,3%, 8/128), лекувани с Ledaga, използват локални кортикостероиди. Ето защо безопасността на съпътстващата употреба на Ledaga с локални кортикостероиди не е установена.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Ledaga във всички подгрупи на педиатричната популация при кожен Т-клетъчен лимфом (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Пациенти, които получават Ledaga в Проучване 201, не са с измерими концентрации на хлорметин в кръвта, взета 1, 3 и 6 часа след приложение на Ден 1, както и на визитата в първия месец.

По подобен начин пациенти, получавали хлорметин гел 0,04% в проучване за проследяване (Проучване 202), не са с измерими концентрации на хлорметин или неговия разпаден продукт (полуиприт) в кръв, взета 1 час след приложение на Ден 1 или след 2, 4 или 6 месеца лечение.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Доказано е, че хлорметин е генотоксичен при бактериални, растителни клетки и клетки на бозайници. Хлорметин е канцерогенен в проучвания за канцерогенност при плъхове и мишки след подкожно и интравенозно приложение.

Кожното приложение на хлорметин при мишки в доза 15 mg/kg за период до 33 седмици води до кожни тумори (плоскоклетъчни карциноми и кожни папиломи). Няма съобщения за системни тумори след локално приложение на хлорметин.

Интравенозните приложения на хлорметин уврежда фертилитета при мъжки плъхове в доза $\geq 0,25$ mg/kg веднъж на всеки 2 седмици за период от 24 седмици. В литературата не се съобщават специални проучвания при животни за ефектите на хлорметин върху фертилитета при женски индивиди.

Хлорметин причинява малформации на плода при мишки и плъхове, когато се прилага като единични инжекции в доза 1 - 2,5 mg/kg. Другите находки при животни включват ембрионален леталитет и забавен растеж при приложение като единична инжекция.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Диетиленгликолов моноетиленетер
Пропиленгликол (Е 1520)
Изопропилов алкохол
Глицерол (Е 422)
Млечна киселина (Е 270)
Хидроксипропилцелулоза (Е 463)
Натриев хлорид
Ментол, рацемичен
Динатриев едетат
Бутилхидрокситолуен (Е 321)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

Замразена туба

5 години във фризер (-15 °C до -25 °C).

След размразяване

60 дни в хладилник (+2 °C до +8 °C).

Ledaga трябва да се извади от хладилника непосредствено преди приложение и да се върне в хладилника веднага след всяка употреба в неговата кутия, която е поставена в защитената от отваряне от деца, прозрачна, плътно затваряща се найлонова торбичка.

6.4 Специални условия на съхранение

Неотворена туба

Да се съхранява и транспортира замразен (-15 °C до -25 °C) или в хладилник (+2 °C до +8 °C).

След размразяване

Да се съхранява и транспортира в хладилник (+2 °C до +8 °C).

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Ledaga се доставя в бяла алуминиева туба с вътрешно лаково покритие и алуминиево запечатване, и с бяла полипропиленова капачка на винт. Всяка туба съдържа 60 g гел.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Ledaga е цитотоксичен лекарствен продукт.

Болногледачите трябва да носят нитрилни ръкавици при боравене с Ledaga. Пациентите и болногледачите трябва да мият ръцете си след боравене с Ledaga.

Ledaga е продукт на алкохолна основа и е запалим. Препоръчителните инструкции за прилагане трябва да се спазват (вж. точка 4.2).

Неизползваният охладен Ledaga трябва да се изхвърли след 60 дни заедно с найлоновата торбичка.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него, включително найлоновата торбичка и нитрилните ръкавици, използвани за нанасяне, трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Ирландия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1171/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 3 март 2017

Дата на последно подновяване: 07 януари 2022 г

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Ирландия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

За да се сведе до минимум и да се предотврати важният идентифициран риск от „токсичност за лигавиците/окото“ и важният потенциален риск от „вторична експозиция на друго лице, различно от пациента“, ПРУ трябва да се увери, че следните допълнителни мерки за свеждане до минимум на риска са изпълнени във всяка държава членка (ДЧ), където Ledaga се предлага на пазара:

- Ledaga трябва да се доставя с прозрачна, плътно затваряща се, защитената от отваряне от деца найлонова торбичка за предотвратяване на вторична експозиция и замърсяване, когато Ledaga се съхранява в хладилник:
 - Указания за правилната употреба, отваряне и изхвърляне на найлоновата торбичка трябва да бъдат отпечатани върху найлоновата торбичка. ПРУ трябва да съгласува с националния компетентен орган съдържанието и формата на текста преди пускането на пазара на Ledaga във всяка ДЧ.
 - Найлоновата торбичка не трябва да се използва за никакви други цели и трябва да се изхвърли след 60 дни, заедно с неизползвания и съхраняван в хладилник Ledaga, както и всички отпадъчни материали, включително нитрилните ръкавици, в съответствие с местните изисквания.

- Сигнална карта за пациента с размер, подходящ за поставяне във външната опаковка на Ledaga, заедно с листовката е предоставена на всички пациенти и болногледачи, които се очаква да прилагат и използват Ledaga.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ledaga 160 микрограма/g гел
хлорметин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки грам гел съдържа 160 микрограма хлорметин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Диетиленгликолов моноетиленер, пропиленгликол, изопропилов алкохол, глицерол, млечна киселина, хидроксипропилцелулоза, натриев хлорид, ментол рацемичен, динатриев едетат, бутилхидрокситолуен.

За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Гел
60 g

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Локално приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Цитотоксичен: да се работи с повишено внимание
Запалим: да се избягва огън, пламък и пушене

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Да се изхвърли 60 дни след размразяване, годен до: .././....

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Неотворена туба: Да се съхранява и транспортира замразен (-15°C до -25°C) или в хладилник ($+2^{\circ}\text{C}$ до $+8^{\circ}\text{C}$).

След размразяване: Да се съхранява и транспортира в хладилник ($+2^{\circ}\text{C}$ до $+8^{\circ}\text{C}$). Да не се замразява повторно.

Съхранявайте Ledaga в неговата кутия и вътре в защитената от отваряне от деца найлонова торбичка.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Изхвърлете тубата, найлоновата торбичка и нитрилните ръкавици в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/ 1/16/1171/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Ledaga

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

60 g ТУБА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ledaga 160 микрограма/g гел
хлорметин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки грам гел съдържа 160 микрограма хлорметин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Диетиленгликолов моноетиленер, пропиленгликол, изопропилов алкохол, глицерол, млечна киселина, хидроксипропилцелулоза, натриев хлорид, ментол рацемичен, динатриев едетат, бутилхидрокситолуен.

Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Гел
60 g

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Локално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Цитотоксичен
Запалим

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Да се изхвърли 60 дни след размразяване

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Неотворена туба: Да се съхранява и транспортира замразен или в хладилник.

След размразяване: Да се съхранява и транспортира в хладилник.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Изхвърлете тубата, найлоновата торбичка и нитрилните ръкавици в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.

Damastown

Mulhuddart

Dublin 15

Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1171/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Сигнална карта за пациент

Панел 1

Инструкции за пациент и болногледач

LEDAGA 160 микрограма/g

гел

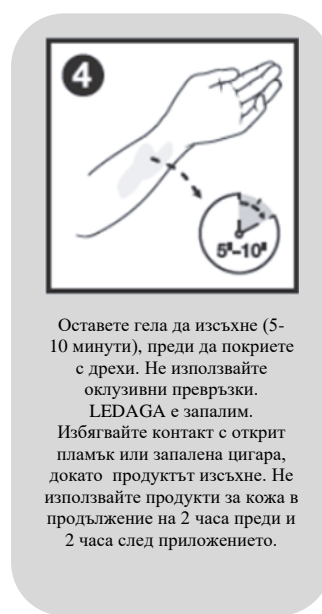
хлорметин

Панел 2

В случай на пряк контакт на кожата с LEDAGA при лица, които не са пациенти, измийте обилно с вода и сапун в продължение на 15 минути. Свалете и изперете замърсените дрехи и се свържете с Вашия лекар. В случай че Ledaga попадне върху незасегнати области на кожата, измийте влязлата в контакт област със сапун и вода. Прозрачната, затваряща се найлонова торбичка, предоставена с LEDAGA за предпазване от вторична експозиция и замърсяване, е защитена от отваряне от деца. Не изхвърляйте никой лекарствен продукт или нитрилни ръкавици, използвани за приложение, а попитайте Вашия фармацевт.



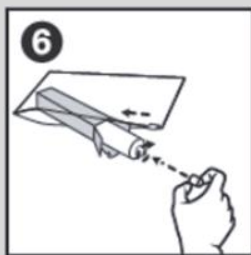
Панел 3



Панел 4



Незабавно след приложение
измийте ръцете със сапун и
вода.



С чисти ръце, затворете тубата,
върнете я в картонената
опаковка, а след това в
прозрачната, затваряща се
найлонова торбичка, и я
затворете.



Върнете прозрачната,
затваряща се найлонова
торбичка в хладилника.
Съхранявайте далече от деца.

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Ledaga 160 микрограма/g гел хлорметин (chlormethine)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Ledaga и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Ledaga
3. Как да използвате Ledaga
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Ledaga
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Ledaga и за какво се използва

Ledaga съдържа активното вещество хлорметин. Това е противораково лекарство, прилагано върху кожата за лечение на кожен Т-клетъчен лимфом от тип микозис фунгоидес (MF-тип на CTCL).

MF-тип на CTCL е заболяване, при което определени клетки на имунната система на тялото, наречени Т-лимфоцити, стават ракови и засягат кожата. Хлорметин е вид противораково лекарство, наречено „алкилиращо средство“. То се закрепва към ДНК на делящите се клетки, като раковите клетки, като ги спира да се размножават и да растат.

Ledaga е за употреба само при възрастни пациенти.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Ledaga

Не използвайте Ledaga

- ако сте алергични (свръхчувствителни) към хлорметин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате Ledaga.

- Контактът с очите трябва да се избягва. Не прилагайте лекарството в близост до очите, вътрешната част на ноздрите, вътрешната част на ушите или върху устните.
- Ако Ledaga попадне в очите Ви, той може да предизвика болка, парене, оток, зачервяване, чувствителност към светлина и замъглено зрение. Той може да причини също слепота и тежко трайно увреждане на очите Ви. Ако Ledaga попадне в очите Ви, веднага изплакнете очите си в продължение на най-малко 15 минути с обилно количество

- вода, с разтвор, познат като „0,9% разтвор на натриев хлорид“ или с разтвор за промиване на очи, и възможно най-скоро потърсете лекарска помощ (включително очен лекар).
- Ако това лекарство попадне в устата или носа Ви, то може да причини болка, зачервяване и образуване на рани, които могат да бъдат тежки. Веднага изплакнете засегнатата област в продължение на най-малко 15 минути с обилно количество вода и възможно най-скоро потърсете медицинска помощ.
 - Това лекарство може да предизвика кожни реакции, като например възпаление на кожата Ви (зачервяване и оток), сърбеж, образуване на мехури, рани и кожни инфекции (вижте точка 4). Рискът от възпаление на кожата се увеличава, ако прилагате Ledaga върху лицето си, в областта на гениталиите, ануса или кожни гънки.
 - Информирайте Вашия лекар, ако някога сте имали алергична реакция към хлорметин. Свържете се с Вашия лекар или потърсете веднага медицинска помощ, ако получите алергични реакции към Ledaga (вижте точка 4).
 - Има съобщения за рак на кожата (абнормен растеж на клетките в кожата) след приложение на хлорметин върху кожата, въпреки че не е известно дали хлорметин го е причинил. Вашият лекар ще преглежда кожата Ви за рак на кожата по време на и след Вашето лечение с Ledaga. Информирайте Вашия лекар, ако се появят нови увредени области или язви по кожата Ви.
 - Преприятният контакт на кожата с Ledaga трябва да се избягва при други хора, освен пациенти, като например болногледачи. Рисковете от пряк контакт с кожата включват възпаление на кожата (дерматит), увреждане на техните очи, уста или нос и рак на кожата. Болногледачи, които случайно влизат в контакт с Ledaga, трябва веднага да измият засегнатата област за най-малко 15 минути. Свалете и изперете всички дрехи, замърсени с продукта. Веднага потърсете лекарска помощ, ако Ledaga попадне в очите, устата или носа Ви.

Деца и юноши

Не давайте това лекарство на деца и юноши на възраст под 18 години, защото безопасността и ефикасността на това лекарство не са установени за тази възрастова група.

Други лекарства и Ledaga

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Има ограничен опит в употребата на хлорметин при бременни жени. Поради това употребата на това лекарство не се препоръчва по време на бременност и при жени с детороден потенциал, които не използват средства за предпазване от забременяване.

Не е известно дали Ledaga преминава в кърмата и може да има риск кърмачето да бъде изложено на Ledaga чрез контакт с кожата на майката. Поради това кърменето не се препоръчва, докато се използва това лекарство. Трябва да говорите с Вашия лекар преди кърмене, за да решите дали е най-добре да кърмите или да използвате Ledaga.

Шофиране и работа с машини

Не се очаква това лекарство да има някакъв ефект върху способността за шофиране и работа с машини.

Ledaga съдържа пропиленгликол и бутилхидрокситолуен

Пропиленгликол може да причини дразнене на кожата. Бутилхидрокситолуен може да причини локални кожни реакции (например контактен дерматит) или дразнене на очите и лигавиците.

3. Как да използвате Ledaga

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Ledaga е предназначен за приложение само върху кожата.

Препоръчителната доза е нанасяне на тънък филм веднъж дневно върху засегнатите области на кожата. Дозата за пациенти в старческа възраст (на възраст 65 години и повече) е една и съща както за по-млади възрастни пациенти (на възраст 18 години и повече).

Вашият лекар може да спре лечението Ви, ако развиете тежко възпаление на кожата (т.е. зачервяване и оток), образуване на мехури и рани. Вашият лекар може да поднови лечението след подобрение на симптомите Ви.

Инструкции за употреба:

- Използвайте Ledaga точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт.
- Болногледачите трябва да носят нитрилни ръкавици за еднократна употреба, когато нанасят това лекарство на пациенти (това е специален вид ръкавици; попитайте Вашия лекар или фармацевт, ако имате въпроси).
- Свалете капачката от тубата непосредствено преди употреба. Използвайте капачката, за да пробиете запечатването.
- Приложете Ledaga веднага или в рамките на 30 минути след изваждането му от хладилника.
- Нанесете тънък слой от това лекарство върху напълно суха кожа най-малко 4 часа преди или 30 минути след вземане на душ или измиване.
- Нанесете Ledaga върху засегнатите области на кожата. В случай че Ledaga попадне върху незасегнати области на кожата, измийте влязлата в контакт област със сапун и вода.
- Оставете областта да изсъхне за 5 до 10 минути след приложение на лекарството и преди да го покриете с дрехи.
- За пациенти, които сами нанасят гела: измийте ръцете си със сапун и вода веднага след приложение.
- За болногледачи, които нанасят гела: свалете внимателно ръкавиците (като ги обърнете с вътрешната част навън по време на сваляне, за да избегнете контакт с Ledaga) и след това старателно измийте ръцете си със сапун и вода.
- Ledaga се доставя в защитена от отваряне от деца, прозрачна плътно затваряща се найлонова торбичка. Ако я няма, попитайте Вашия фармацевт.
- С чисти ръце върнете Ledaga в кутията, от която е изваден, а кутията – в найлоновата торбичка. След всяка употреба връщайте лекарството в хладилника.
- Не покривайте третираната област с превръзки, непропускащи въздух или вода, след като сте нанесли това лекарство.
- Докато Ledaga не изсъхне върху кожата, избягвайте контакт с открит пламък или запалена цигара. Ledaga съдържа алкохол и заради това се счита за запалим.
- Не прилагайте овлажнители или каквито и да било други кожни продукти (включително лекарства, които се прилагат върху кожата) 2 часа преди или 2 часа след дневното прилагане на Ledaga.
- Дръжте далеч от деца и от контакт с храна, като съхранявате Ledaga в неговата кутия, която е поставена в найлоновата торбичка.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Ledaga

Не прилагайте Ledaga повече от веднъж дневно. Ако приложите повече от препоръчителното, говорете с Вашия лекар.

Ако сте пропуснали да използвате Ledaga

Не използвайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза. Приложете следващата си доза съгласно графика.

Ако сте спрели употребата на Ledaga

Вашият лекар ще определи колко дълго ще трябва да използвате Ledaga и кога лечението може да спре. Не спирайте употребата на лекарството си, освен ако Вашият лекар не Ви каже да го направите.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

СПРЕТЕ да използвате Ledaga и **веднага** кажете на Вашия лекар, ако получите алергични реакции (свърхчувствителност).

Тези реакции може да включват някои или всички от следните симптоми:

- Подуване на устните, лицето, гърлото или езика
- Обрив
- Затруднено дишане

Други нежелани реакции може да включват

Информирайте Вашия лекар или фармацевт възможно най-скоро, ако забележите някоя от следните нежелани реакции, изброени по-долу.

Много чести нежелани реакции в третираната област (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):

- Възпаление на кожата (дерматит)
- Инфекции на кожата
- Сърбеж (пруритус)

Чести нежелани реакции в третираната област (могат да засегнат до 1 на 10 души):

- Рани по кожата
- Мехури
- Потъмняване на кожата

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Ledaga

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета на тубата и кутията след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C) винаги, като се уверите, че тубата е в кутията, която е поставена в защитената от отваряне от деца, прозрачна, плътно затваряща се найлонова торбичка.

Не използвайте отворена или неотворена туба Ledaga след 60 дни съхранение в хладилник.

Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте използваните нитрилни ръкавици, найлоновата торбичка и лекарството, което вече не използвате. Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Ledaga

- Активното вещество е хлорметин. Всеки грам гел съдържа 160 микрограма хлорметин.
- Други съставки: диетилен гликол моноетил етер, пропиленгликол (E 1520), изопропилов алкохол, глицерол (E 422), млечна киселина (E 270), хидроксипропилцелулоза (E 463), натриев хлорид, ментол рацемичен, динатриев едетат и бутилхидрокситолуен. Вижте края на точка 2 за по-подробна информация за пропиленгликол и бутилхидрокситолуен (E321).

Как изглежда Ledaga и какво съдържа опаковката

Ledaga е прозрачен, безцветен гел.

Всяка алуминиева туба съдържа 60 грама гел и има бяла капачка на винт.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Ирландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Recordati
Tél/Tel: +32 2 46101 36

Lietuva

Recordati AB.
Tel: + 46 8 545 80 230
Švedija

България

Recordati Rare Diseases
Тел.: +33 (0)1 47 73 64 58
Франция

Luxembourg/Luxemburg

Recordati
Tél/Tel: +32 2 46101 36
Belgique/Belgien

Česká republika

Recordati Rare Diseases
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58
Francie

Magyarország

Recordati Rare Diseases
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58
Franciaország

Danmark

Recordati AB.
Tlf: + 46 8 545 80 230
Sverige

Deutschland

Recordati Rare Diseases Germany GmbH
Tel: +49 731 140 554 0

Eesti

Recordati AB.
Tel: + 46 8 545 80 230
Rootsi

Ελλάδα

Recordati Hellas
Τηλ: +30 210 6773822

España

Recordati Rare Diseases Spain S.L.U.
Tel: + 34 91 659 28 90

France

Recordati Rare Diseases
Tél: +33 (0)1 47 73 64 58

Hrvatska

Recordati Rare Diseases
Tél: +33 (0)1 47 73 64 58
Francuska

Ireland

Recordati Rare Diseases
Tél: +33 (0)1 47 73 64 58
France

Ísland

Recordati AB.
Simi: + 46 8 545 80 230
Svíþjóð

Italia

Recordati Rare Diseases Italy Srl
Tel: +39 02 487 87 173

Κύπρος

Recordati Rare Diseases
Τηλ : +33 1 47 73 64 58
Γαλλία

Malta

Recordati Rare Diseases
Tel: +33 1 47 73 64 58
Franza

Nederland

Recordati
Tel: +32 2 46101 36
België

Norge

Recordati AB.
Tlf: + 46 8 545 80 230
Sverige

Österreich

Recordati Rare Diseases Germany GmbH
Tel: +49 731 140 554 0
Deutschland

Polska

Recordati Rare Diseases
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58
Francja

Portugal

Jaba Recordati S.A.
Tel: +351 21 432 95 00

România

Recordati Rare Diseases
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58
Franța

Slovenija

Recordati Rare Diseases
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58
Francija

Slovenská republika

Recordati Rare Diseases
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58
Francúzsko

Suomi/Finland

Recordati AB.
Puh/Tel : +46 8 545 80 230
Sverige

Sverige

Recordati AB.
Tel : +46 8 545 80 230

Latvija
Recordati AB.
Tel: + 46 8 545 80 230
Zviedrija

United Kingdom (Northern Ireland)
Recordati Rare Diseases
Tél: +33 (0)1 47 73 64 58
France

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.