

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ledaga 160 mikrogramů/g gel

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden gram gelu obsahuje chlormethini hydrochloridum v množství odpovídajícím chlormethinum 160 mikrogramů.

### Pomocné látky se známým účinkem

Jedna tuba obsahuje 10,5 gramu propylenglykolu a 6 mikrogramů butylhydroxytoluenu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Gel.

Čirý, bezbarvý gel.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Ledaga je indikován k topické léčbě kožního T-buněčného lymfomu typu mycosis fungoides (MF-typ CTCL) u dospělých pacientů (viz bod 5.1).

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu přípravkem Ledaga musí zahájit lékař s odpovídajícími zkušenostmi.

#### Dávkování

Tenký film přípravku Ledaga se nanáší na postižená místa na kůži jednou denně.

Léčbu přípravkem Ledaga je třeba ukončit při ulceraci kůže nebo tvorbě puchýřů jakéhokoli stupně nebo při středně závažné nebo závažné dermatitidě (např. výrazné zarudnutí kůže s otokem). Po zlepšení lze léčbu přípravkem Ledaga znovu zahájit při snížené frekvenci podávání jednou za 3 dny. Pokud je znovu zahájená léčba tolerována po dobu nejméně 1 týdne, lze frekvenci aplikací zvýšit na každý druhý den na dobu nejméně 1 týdne, a pokud je snášena, na aplikaci jednou denně.

#### *Starší pacienti*

Dávkovací doporučení u starších pacientů ( $\geq 65$  let věku) jsou stejná jako u mladších dospělých pacientů (viz bod 4.8).

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku Ledaga u dětí ve věku 0 až 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

## Způsob podání

Přípravek Ledaga je určen k topickému podání na kůži.

Pacienti a ošetřující osoby musí při aplikaci přípravku Ledaga dodržovat následující pokyny:

- pacienti si musí ihned poté, co s přípravkem Ledaga zacházeli nebo jej aplikovali, důkladně umýt ruce mýdlem a vodou. Pacienti nanesou přípravek Ledaga na postižená místa na kůži. V případě zasažení nepostižených částí kůže přípravkem Ledaga musí pacienti zasažená místa omýt mýdlem a vodou.
- ošetřující osoby musí při aplikaci přípravku Ledaga pacientům používat jednorázové nitrilové rukavice. Ošetřující osoby si musí sundávat rukavice opatrně (při sundávání je obrátí naruby, aby se zamezilo kontaktu s přípravkem Ledaga) a po sejmutí rukavic si musí důkladně umýt ruce mýdlem a vodou. Pokud dojde k náhodné expozici kůže přípravku Ledaga, musí si ošetřující osoby zasažená místa ihned důkladně omývat nejméně 15 minut mýdlem a vodou. Sundejte a vyperte kontaminovaný oděv.
- ústí tuby je zakryto bezpečnostní fólií. K propíchnutí fólie se použije uzávěr. Pokud fólie chybí, je propíchnutá nebo odchlípnutá, tuba se nesmí použít a je nutné se obrátit na lékárníka.
- přípravek Ledaga se musí aplikovat ihned nebo do 30 minut po vyjmutí z chladničky. Tuba se po každém použití musí ihned vrátit do chladničky. Čistýma rukama se tuba vloží zpátky do původní krabičky a ta se vloží do dodaného průhledného, uzavíratelného plastového sáčku určeného k uchování v chladničce.
- přípravek Ledaga se aplikuje na zcela suchou kůži nejméně 4 hodiny před nebo 30 minut po sprchování nebo mytí. Pacienti mají ošetřená místa nechat po aplikaci 5 až 10 minut schnout, než je zakryjí oděvem. Okluzivní (vzducho- nebo vodotěsné) obvazy se na místa kůže ošetřená přípravkem Ledaga nesmějí používat.
- emolienca (zvlhčovadla) nebo jiné topické přípravky lze na ošetřená místa aplikovat 2 hodiny před nebo 2 hodiny po aplikaci přípravku Ledaga.
- do zaschnutí přípravku je třeba se vyhnout ohni, plameni a kouření.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na chlormethin nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Expozice sliznic nebo očí

Je třeba se vyhnout kontaktu se sliznicemi, zejména očí. Expozice sliznic, jako je sliznice úst nebo nosu, způsobuje bolest, zarudnutí a ulceraci, které mohou být závažné. Expozice očí chlormethinu způsobuje bolest, popáleniny, zánět, fotofobii a rozmazané vidění. Může dojít k oslepnutí a těžkému, ireverzibilnímu poškození přední části oka.

Pacienti musejí být poučeni, že pokud dojde k jakékoli expozici sliznic:

- musí být ihned po dobu nejméně 15 minut oplachovány velkým množstvím vody (nebo při postižení oka lze použít injekční roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo izotonický irigační oční roztok) a
- jen nutné ihned vyhledat lékařskou pomoc (včetně porady s očním lékařem, pokud došlo k postižení oka).

#### Lokální kožní reakce

Pacienty je nutno během léčby hodnotit s ohledem na kožní reakce, jako je dermatitida (např. zarudnutí, otok, zánět), svědění, puchýře, ulcerace a kožní infekce. Obličej, genitálie, řitní otvor a intertriginózní kůže jsou kožními reakcemi na topický chlormethin ohroženy více.

Informace o úpravě dávek při kožních reakcích viz bod 4.2.

## Hypersenzitivita

V literatuře byly po použití topických lékových forem chlormethinu hlášeny hypersenzitivní reakce, včetně ojedinělých případů anafylaxe (viz body 4.3 a 4.8).

## Kožní nádory

Terapie kožního T-buněčného lymfomu typu mycosis fungoides zaměřené na kůži jsou spojovány se sekundárními kožními nádory, ačkoli specifický podíl chlormethinu nebyl prokázán. Pacienti mají být během léčby chlormethinem a po jejím ukončení sledováni s ohledem na rozvoj kožních nádorů.

## Sekundární expozice přípravku Ledaga

Je nutné se vyhnout přímému kontaktu kůže s přípravkem Ledaga u jiných osob, než je pacient. Rizika sekundární expozice mohou zahrnovat kožní reakce, poškození sliznic a kožní nádory. K zamezení sekundární expozice je nutné dodržovat doporučené pokyny pro aplikaci (viz bod 4.2).

## Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje propylenglykol a butylhydroxytoluen, které mohou vyvolat podráždění kůže (např. kontaktní dermatitidu). Navíc bylo hlášeno, že butylhydroxytoluen vyvolává podráždění očí a sliznic.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Studie interakcí nebyly provedeny.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Ženy ve fertilním věku

Přípravek Ledaga se u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje.

### Těhotenství

O použití chlormethinu u těhotných žen jsou k dispozici jen omezené údaje.

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu po systémovém podání (viz bod 5.3).

Přípravek Ledaga se během těhotenství nedoporučuje.

### Kojení

Není známo, zda se chlormethin vylučuje do mateřského mléka.

Riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit vzhledem k potenciální topické nebo systémové expozici kojeného dítěte chlormethinu kontaktem s kůží matky.

Je nutné se rozhodnout, zda přerušit kojení nebo léčbu přípravkem Ledaga, s ohledem na přínos kojení pro dítě a přínos léčby pro kojící matku.

### Fertilita

U zvířat byly po systémovém podání doloženy nežádoucí účinky chlormethinu na plodnost samců (viz bod 5.3). Význam pro lidi léčené topickým chlormethinem není znám.

## 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Ledaga nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

## 4.8 Nežádoucí účinky

### Souhrn bezpečnostního profilu

V randomizované, kontrolované klinické studii (n=128 exponovaných přípravku Ledaga po medián trvání 52 týdnů) byly nejčastějšími nežádoucími účinky přípravku Ledaga účinky související s kůží: dermatitida (54,7 %; např. podrážděná kůže, erytém, vyrážka, kopřivka, pocit pálení na kůži, bolest kůže), svědění (20,3 %), kožní infekce (11,7 %), vředy a puchýře na kůži (6,3 %) a hyperpigmentace kůže (5,5 %). Kožní hypersenzitivní reakce byly hlášeny u 2,3 % léčených pacientů.

### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky hlášené u přípravku Ledaga v aktivním komparátorem kontrolované klinické studii u pacientů s kožním T-buněčným lymfomem typu mycosis fungoides jsou uvedeny dále. Četnosti jsou definovány za využití následující konvence: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ); není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky uvedeny podle klesající závažnosti.

<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>	
Velmi časté	Dermatitida, kožní infekce, svědění
Časté	Vředy a puchýře na kůži, hyperpigmentace kůže
<b>Poruchy imunitního systému</b>	
Časté	Hypersenzitivita

### Starší populace

V kontrolované klinické studii bylo 31 % (79/255) hodnocené populace ve věku 65 let a vyšším. Bezpečnostní profil pozorovaný u starších pacientů byl konzistentní s bezpečnostním profilem u celkové populace pacientů.

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.**

## 4.9 Předávkování

Během programu klinického vývoje ani po uvedení přípravku na trh nebyly hlášeny žádné případy předávkování přípravkem Ledaga. Léčba předávkování má zahrnovat opláchnutí postiženého místa vodou.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antineoplastické látky, analogy dusíkatého yperitu, ATC kód: L01AA05.

### Mechanismus účinku

Chlormethin je bifunkční alkylační činidlo, které inhibuje rychle proliferující buňky.

## Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost přípravku Ledaga byla hodnocena v randomizované, multicentrické, pro zkoušejícího zaslepené, aktivním komparátorem kontrolované klinické studii non-inferiority (studie 201) u 260 dospělých pacientů s kožním T-buněčným lymfomem typu mycosis fungoides stadia IA (141), IB (115) a IIA (4), kteří dostali nejméně jednu předchozí léčbu zaměřenou na kůži. Předchozí léčby zahrnovaly topické kortikosteroidy, fototerapii, topický bexaroten a topický analog dusíkatého yperitu. Nebylo požadováno, aby pacienti byli refrakterní vůči předchozím terapiím nebo aby je netolerovali. Pacienti byli stratifikováni na základě stadia (IA vs. IB a IIA) a poté randomizováni buď do skupiny léčené přípravkem Ledaga (ekvivalent 0,02 % chlormethin-hydrochloridu) nebo komparátorem (mast s vazelinovým základem s obsahem 0,02 % chlormethin-hydrochloridu).

Hodnocený léčivý přípravek se měl aplikovat topicky jednou denně po dobu 12 měsíců. Podávání mohlo být v případě kožních reakcí odloženo nebo prováděno v nižší frekvenci. Medián denní spotřeby přípravku Ledaga byl 1,8 g. Maximální individuální denní spotřeba v klinickém hodnocení byla 10,5 g gelu (tj. 2,1 mg chlormethin-hydrochloridu).

Primárním cílovým parametrem hodnocení účinnosti ve studii 201 byl výskyt odpovědi podle Composite Assessment of Index Lesion Severity (CAILS). Vyhodnocení prováděl zaslepený hodnotitel. Odpověď byla definována jako přinejmenším 50% zlepšení výchozího skóre CAILS, potvrzené při následné návštěvě nejméně o 4 týdny později. Úplná odpověď byla definována jako potvrzené skóre CAILS 0. Parciální odpověď byla definována jako přinejmenším 50% snížení výchozího skóre CAILS. Non-inferiorita se považovala za prokázanou, pokud nižší mez 95% intervalu spolehlivosti okolo poměru výskytu odpovědi (Ledaga/komparátor) byla vyšší než nebo rovna 0,75. Skóre CAILS bylo upraveno odstraněním skóre pigmentace a zjednodušením stupnice elevace plaku.

Jako hlavní sekundární cílový parametr hodnocení byli pacienti rovněž hodnoceni pomocí nástroje hodnocení váženého dle závažnosti (Severity Weighted Assessment Tool - SWAT), který byl založen na hodnocení všech lézí. Kritéria odpovědi byla stejná jako u CAILS.

Účinnost byla hodnocena u populace s hodnotitelnou účinností (Efficacy Evaluable – EE), která představovala všech 185 pacientů, kteří byli léčeni nejméně 6 měsíců bez větší odchylky od protokolu [tabulka 1] a u všech zařazených pacientů (Intent-To-Treat – ITT), kteří představovali všech 260 randomizovaných pacientů.

**Tabulka 1 Výskyt odpovědi potvrzené pomocí CAILS a SWAT za 12 měsíců ve Studii 201 (populace s hodnotitelnou účinností)**

	Výskyt odpovědi (%)		Poměr	95% CI
	Ledaga N=90	Komparátor N=95		
<b>Celková odpověď dle CAILS (CR+PR)</b>	<b>76,7 %</b>	<b>58,9 %</b>	<b>1,301</b>	<b>1,065–1,609</b>
Úplná odpověď (CR)	18,9 %	14,7 %		
Částečná odpověď (PR)	57,8 %	44,2 %		
<b>Celková odpověď dle SWAT (CR+PR)</b>	<b>63,3 %</b>	<b>55,8 %</b>	<b>1,135</b>	<b>0,893–1,448</b>
Úplná odpověď (CR)	8,9 %	4,2 %		
Částečná odpověď (PR)	54,4 %	51,6 %		

CAILS = Composite Assessment of Index Lesion Severity; CI = interval spolehlivosti; CR = úplná odpověď; PR = částečná odpověď; SWAT = Severity Weighted Assessment Tool.

Poměr odpovědi a 95% intervalu spolehlivosti v populaci všech zařazených pacientů byl 1,226 (0,974–1,552) u CAILS a 1,017 (0,783–1,321) u SWAT, a proto byl konzistentní s poměrem v populaci s hodnotitelnou účinností jak pro celkové odpovědi dle CAILS, tak dle SWAT.

Snížení střední hodnoty skóre CAILS bylo pozorováno již po 4 týdnech, přičemž během léčby byla pozorována další snížení.

V populaci s hodnotitelnou účinností bylo procento pacientů, kteří dosáhli potvrzené odpovědi dle CAILS, mezi stádii nemoci IA (79,6 %) a IB–IIA (73,2 %) podobné.

Výsledky v dalších sekundárních cílových parametřích hodnocení (odpověď v procentu postiženého povrchu těla, doba do první odpovědi potvrzené dle CAILS, trvání první odpovědi potvrzené dle CAILS a doba do progresu nemoci) byly u kritérií CAILS a SWAT konzistentní.

Topické kortikosteroidy používal malý počet subjektů (6,3 %, 8/128) léčených přípravkem Ledaga. Bezpečnost současného používání přípravku Ledaga s topickými kortikosteroidy tak dosud nebyla stanovena.

### Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Ledaga u všech podskupin pediatrické populace s kožním T-buněčným lymfomem (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Pacienti, kteří přípravek Ledaga dostávali ve studii 201, neměli žádné měřitelné koncentrace chlormethinu v krvi odebrané 1, 3 a 6 hodin po aplikaci 1. den a při návštěvě v prvním měsíci.

Podobně pacienti, kteří dostávali chlormethin v gelu o koncentraci 0,04 % v následné studii (studie 202), neměli žádné měřitelné koncentrace chlormethinu ani jeho degradačního produktu (poloviční yperit) v krvi odebrané 1 hodinu po aplikaci 1. den ani po 2, 4 či 6 měsících léčby.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Bylo prokázáno, že chlormethin je v bakteriálních, rostlinných a savčích buňkách genotoxický. Chlormethin byl kancerogenní ve studiích kancerogenity na potkanech a myších po subkutánním i intravenózním podání.

Dermální aplikace chlormethinu myším v dávce 15 mg/kg po dobu až 33 týdnů vedla ke kožním nádorům (karcinomy z dlaždicových buněk a kožní papilom). Po topickém podávání chlormethinu nebyly hlášeny žádné systémové nádory.

Chlormethin podávaný intravenózně v denní dávce  $\geq 0,25$  mg/kg po dobu 2 týdnů zhoršoval plodnost samců potkanů. V literatuře nebyly hlášeny žádné studie zaměřené na účinky chlormethinu na plodnost samic.

Chlormethin vyvolával fetální malformace u myší a potkanů, pokud se podával jako jednorázová injekce v dávce 1 až 2,5 mg/kg. Další nálezy u zvířat zahrnovaly embryonální letalitu a zpomalení růstu, pokud se podával jako jednorázová injekce.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Diethylenglykol-monoethylether  
Propylenglykol  
Isopropylalkohol  
Glycerol  
Kyselina mléčná  
Hyprolosa  
Chlorid sodný  
Racemický menthol  
Dinatrium-edetát

Butylhydroxytoluen

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

Neotevřená tuba

3 roky v mrazničce (–15 °C až –25 °C).

Po rozmrazení

60 dní v chladničce (+2 °C až +8 °C).

Přípravek Ledaga se má vyjmout z chladničky těsně před aplikací a má se do ní ihned po každém použití vrátit v původní krabici vložené v průhledném, uzavíratelném plastovém sáčku s dětským bezpečnostním uzávěrem.

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte a převázejte zmrazené (–15 °C až –25 °C).

Podmínky uchovávání přípravku Ledaga po rozmrazení viz bod 6.3.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Přípravek Ledaga se dodává v bílé hliníkové tubě s vnitřním lakem a hliníkovým krytem a bílým polypropylenovým šroubovacím uzávěrem. Tuba obsahuje 60 g gelu.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Ledaga je cytotoxický léčivý přípravek.

Ošetřující osoby musí při zacházení s přípravkem Ledaga používat jednorázové nitrilové rukavice. Pacienti a ošetřující osoby si musí po zacházení s přípravkem Ledaga umýt ruce.

Přípravek Ledaga obsahuje alkohol a je hořlavý. Je nutné dodržovat doporučené pokyny k aplikaci (viz bod 4.2).

Nepoužitý chlazený přípravek Ledaga se musí po 60 dnech zlikvidovat společně s plastovým sáčkem.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad, včetně plastového sáčku a nitrilových rukavic použitých k aplikaci, musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Damastown  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Irsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

EU/1/16/1171/001



## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 3. března 2017

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

Název a adresa výrobce odpovědného / výrobců odpovědných za propouštění šarží

Actelion Manufacturing GmbH  
Emil-Barell-Strasse 7  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Německo

Actelion Pharmaceuticals Belgium NV  
Bedrijvenlaan 1  
2800 Mechelen  
Belgie

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

### **• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci předloží první pravidelně aktualizovanou zprávu o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

### **• Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

### **• Další opatření k minimalizaci rizik**

Za účelem minimalizace a prevence závažného identifikovaného rizika “toxicita pro sliznice a oko” a závažného potenciálního rizika “sekundární expozice jiné osoby než je pacient” MAH zabezpečí, aby byla v každém členském státě, v kterém je přípravek ledaga na trhu, zavedena následující dodatočná opatření k minimalizaci rizik:

- Přípravek Ledaga má být dodáván v průhledném, uzavíratelném plastovém sáčku s dětským bezpečnostním uzávěrem k zabránění sekundární expozice a kontaminaci během uchovávání přípravku Ledaga v chladničce:
  - Pokyny jak přesně používat, otevírat a likvidovat plastový sáček mají být vytištěny na plastovém sáčku. Před uvedením přípravku Ledaga na trh v jednotlivých členských státech si musí MAH nechat schválit obsah a formát tohoto textu příslušnou národní autoritou.
  - Plastový sáček se nesmí používat k žádným jiným účelům a musí se zlikvidovat po 60 dnech spolu s nepoužitým přípravkem Ledaga uchovávaným v chladničce a s odpadem vzniklým z léku, včetně nitrilových rukavic, v souladu s národními požadavky.
- Všem pacientům a ošetřujícím osobám, od kterých se očekává, že budou podávat a používat přípravek Ledaga, je poskytnuta karta pacienta v takové velikosti, aby se vešla do vnějšího obalu přípravku Ledaga, společně s příbalovou informací pro pacienta.

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### PAPÍROVÁ KRABÍČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ledaga 160 mikrogramů/g gel  
chlormethinum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden gram gelu obsahuje chlormethinum 160 mikrogramů.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Diethylenglykol-monoethylether, propylenglykol, isopropylalkohol, glycerol, kyselina mléčná, hyprolosa, chlorid sodný, racemický menthol, dinatrium-edetát, butylhydroxytoluen.

Další údaje jsou uvedeny v příbalové informaci.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Gel  
60 g

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Topické podání.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Cytotoxický: zacházejte opatrně  
Hořlavý: vyhýbejte se ohni, plameni a kouření

#### 8. POUŽITELNOST

EXP  
Zlikvidujte 60 dní po rozmrazení: .././....

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte a převázejte zmrazené (-15 °C až -25 °C)

Po rozmrazení uchovávejte v chladničce (+2 °C až +8 °C)

Uchovávejte přípravek Ledaga v původní krabičce vložené v plastovém sáčku s dětským bezpečnostním uzávěrem

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

Tabu, plastový sáček a nitrilové rukavice zlikvidujte v souladu s místními požadavky.

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Damastown  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Irsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/16/1171/001

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Ledaga

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:  
NN:



## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

60 g TUBA

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ledaga 160 mikrogramů/g gel  
chlormethinum

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden gram gelu obsahuje chlormethinum 160 mikrogramů.

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Diethylenglykol-monoethylether, propylenglykol, isopropylalkohol, glycerol, kyselina mléčná, hyprolosa, chlorid sodný, racemický menthol, dinatrium-edetát, butylhydroxytoluen.  
Další údaje jsou uvedeny v příbalové informaci.

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Gel  
60 g

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Topické podání.

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Cytotoxický  
Hořlavý

### 8. POUŽITELNOST

EXP  
Zlikvidujte 60 dní po rozmrazení

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte a převázejte zmrazené.  
Po rozmrazení uchovávejte v chladničce.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

Tabu, plastový sáček a nitrilové rukavice zlikvidujte v souladu s místními požadavky.

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Damastown  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Irsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/16/1171/001

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU****17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:  
NN:

## Karta pacienta

### Panel 1

## Pokyny pro pacienta a ošetřující osobu

LEDAGA® 160 mikrogramů/g  
gel  
chlormethinum

### Panel 2

Pokud se přípravek LEDAGA dostane do styku s kůží jiných osob, než je pacient, místo opláchněte velkým množstvím vody a obraťte se na svého lékaře. Průhledný uzavíratelný plastový sáček, který se s přípravkem LEDAGA dodává k tomu, aby se zabránilo sekundární expozici a kontaminaci, je opatřen dětským bezpečnostním uzávěrem. Žádný léčivý přípravek ani nitrilové rukavice použité k aplikaci nevyhazujte a poraďte se s lékárníkem.



### Panel 3



### Panel 4



## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## Příbalová informace: informace pro pacienta

### Ledaga 160 mikrogramů/g gel chlormethinum

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Ledaga a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Ledaga používat
3. Jak se přípravek Ledaga používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Ledaga uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### 1. Co je přípravek Ledaga a k čemu se používá

Přípravek Ledaga obsahuje léčivou látku chlormethin. Je to lék k léčbě rakoviny, který se používá na kůži k léčbě T-buněčného lymfomu typu mycosis fungoides.

T-buněčný lymfom typu mycosis fungoides je onemocnění, kdy se určité buňky imunitního systému nazývané T-lymfocyty stanou rakovinnými a postihují kůži. Chlormethin je typ léku k léčbě rakoviny nazývaný „alkylační činidlo“. Připojuje se na DNA dělicích se buněk, jako jsou rakovinné buňky, což jim brání v množení a růstu.

Přípravek Ledaga je určen pouze pro dospělé.

#### 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Ledaga používat

##### Nepoužívejte přípravek Ledaga

- jestliže jste alergický(á) na chlormethin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

##### Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Ledaga se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

- Je třeba zabránit kontaktu s očima. Přípravek neaplikujte blízko očí, do nosu, do ucha ani na rty.
- Pokud se Vám přípravek Ledaga dostane do očí, může to způsobit bolest, pocit pálení, otok, zarudnutí, citlivost na světlo a rozmazané vidění. Rovněž to může způsobit slepotu a těžké trvalé poškození očí. Pokud se Vám přípravek Ledaga dostane do očí, ihned je nejméně 15 minut vyplachujte velkým množstvím vody, roztoku známého jako „0,9% roztok chloridu sodného“ nebo roztokem na vyplachování očí a co nejdříve vyhledejte lékařskou pomoc (včetně očního lékaře).

- Pokud se Vám přípravek dostane do úst nebo nosu, může to způsobit bolest, zarudnutí a vředy, které mohou být závažné. Zasažené místo ihned oplachujte nejméně 15 minut velkým množstvím vody, a co nejdříve vyhledejte lékařskou pomoc.
- Tento lék může vyvolat kožní reakce, jako je zánět kůže (zarudnutí a otok), svědění, puchýře, vředy a kožní infekce (viz bod 4). Riziko zánětu kůže je vyšší, pokud přípravek Ledaga aplikujete na obličej, oblast genitálií, řitního otvoru nebo kožních záhybů.
- Pokud jste někdy měl(a) alergickou reakci na chlormethin, sdělte to svému lékaři. Pokud se u Vás objeví alergická reakce na přípravek Ledaga, obraťte se na svého lékaře nebo ihned vyhledejte lékařskou pomoc (viz bod 4).
- Po aplikaci chlormethinu na kůži byla hlášena rakovina kůže (abnormální růst kožních buněk), i když není známo, zda je vyvolává chlormethin. Váš lékař Vás bude během léčby přípravkem Ledaga a po ní sledovat s ohledem na rakovinu kůže. Pokud se u Vás objeví nějaké nové poškozené plochy nebo vředy na kůži, sdělte to svému lékaři.
- U jiných lidí, než je pacient, jako jsou ošetřující osoby, je nutno se přímému kožnímu kontaktu s přípravkem Ledaga vyhnout. Riziko přímého kontaktu s kůží zahrnuje zánět kůže (dermatitida), poškození očí, úst nebo nosu a rakovinu kůže. Ošetřující osoby, které náhodně přijdou do styku s přípravkem Ledaga, musí zasažené místo ihned omývat nejméně 15 minut. Sundejte a vyperte kontaminovaný oděv. Pokud se Vám přípravek Ledaga dostane do očí, úst nebo nosu, ihned vyhledejte lékařskou pomoc.

### **Děti a dospívající**

Tento přípravek nepodávejte dětem a dospívajícím mladším 18 let, protože bezpečnost a účinnost nebyla u této věkové skupiny stanovena.

### **Další léčivé přípravky a přípravek Ledaga**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

### **Těhotenství a kojení**

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek používat.

S chlormethinem jsou u těhotných žen jen omezené zkušenosti. Proto se používání tohoto přípravku v těhotenství a u žen, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje.

Není známo, zda přípravek Ledaga přechází do mateřského mléka, přičemž existuje riziko, že kojené dítě bude přípravku Ledaga vystaveno kontaktem s kůží matky. Proto se během používání tohoto přípravku kojení nedoporučuje. Před kojením se musíte poradit se svým lékařem, aby se rozhodlo, zda bude lepší kojit nebo používat přípravek Ledaga.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Neočekává se, že by tento přípravek měl vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

### **Přípravek Ledaga obsahuje propylenglykol a butylhydroxytoluen**

Propylenglykol a butylhydroxytoluen mohou rovněž vyvolat podráždění kůže. Butylhydroxytoluen může navíc také vyvolat podráždění očí a sliznic (tj. úst a nosu).

## **3. Jak se přípravek Ledaga používá**

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Přípravek Ledaga je určen pouze k použití na kůži.

Doporučená dávka je nanesení tenkého filmu na postižená místa jednou denně. Dávka pro starší pacienty (ve věku 65 let a starší) je stejná jako pro mladší dospělé pacienty (ve věku 18 let a starší).

Váš lékař může léčbu ukončit, pokud se vyvine těžký zánět kůže (tj. zarudnutí a otok), puchýře a vředy. Lékař může léčbu znovu zahájit, jakmile se příznaky zlepší.

#### Návod k použití:

- přípravek Ledaga používejte přesně podle pokynů lékaře nebo lékárníka.
- ošetřující osoby musí při aplikaci tohoto přípravku pacientům používat jednorázové nitrilové rukavice (jde o zvláštní typ rukavic; máte-li nějaké otázky, obraťte se na svého lékaře nebo lékárníka).
- uzávěr z tuby odstraňte těsně před použitím. Uzávěrem propíchněte fólii na hrdle tuby.
- přípravek Ledaga aplikujte ihned nebo do 30 minut po vyjmutí z chladničky.
- na zcela suchou kůži naneste tenkou vrstvu tohoto přípravku nejméně 4 hodiny před nebo 30 minut po sprchování nebo mytí.
- naneste přípravek Ledaga na postižená místa na kůži. V případě zasažení nepostižených částí kůže přípravkem Ledaga omyjte zasažená místa mýdlem a vodou.
- po aplikaci přípravku a před zakrytím oděvem nechejte místo schnout 5 až 10 minut.
- pro pacienty aplikující gel: ihned po aplikaci si ruce umyjte vodou a mýdlem.
- pro ošetřující osoby aplikující gel: opatrně sundejte rukavice (během sundávání je obraťte naruby, aby se zamezilo kontaktu s přípravkem Ledaga) a poté si důkladně umyjte ruce vodou a mýdlem.
- přípravek Ledaga je dodáván v průhledném, uzavíratelném plastovém sáčku s dětským bezpečnostním uzávěrem. Pokud tomu tak není, obraťte se na lékárníka.
- čistýma rukama vraťte přípravek Ledaga do původní krabičky a tu vložte do plastového sáčku. Po každém použití ho vraťte do chladničky.
- ošetřená místa po nanesení přípravku nezakrývejte vzducho- nebo vodotěsnými obvazy.
- dokud přípravek Ledaga na kůži nezaschne, vyhněte se kontaktu s otevřeným plamenem nebo zapálenou cigaretou. Přípravek Ledaga obsahuje alkohol, a proto se považuje za hořlavý.
- 2 hodiny před nebo 2 hodiny po denní aplikaci přípravku Ledaga neaplikujte zvlhčující ani žádné jiné kožní přípravky (včetně léků nanášených na kůži).
- chraňte přípravek před dětmi a kontaktem s potravinami tak, že ho budete uchovávat v původní krabičce a v plastovém sáčku.

#### **Jestliže jste použil(a) více přípravku Ledaga, než jste měl(a)**

Přípravek Ledaga neaplikujte častěji, než jednou za den. Pokud aplikujete větší než doporučené množství, poraďte se se svým lékařem.

#### **Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Ledaga**

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Aplikujte další dávku v obvyklou dobu.

#### **Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Ledaga**

Váš lékař rozhodne, jak dlouho máte přípravek Ledaga používat a kdy lze léčbu ukončit. Používání přípravku neukončujte, dokud Vám k tomu nedá pokyn Váš lékař.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

#### **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

**PŘESTAŇTE** přípravek Ledaga používat a **ihned** informujte svého lékaře, pokud se u Vás objeví alergické reakce (hypersenzitivita).

Tyto reakce mohou zahrnovat některý nebo všechny z následujících příznaků:

- otok rtů, obličeje, hrdla nebo jazyka

- vyrážka
- dýchací potíže

### **Další nežádoucí účinky mohou zahrnovat**

Jestliže si všimnete některého z nežádoucích účinků uvedených dále, sdělte to co nejdříve svému lékaři nebo lékárníkovi.

**Velmi časté** nežádoucí účinky v ošetřované oblasti (mohou postihnout více než 1 z 10 osob):

- zánět kůže
- kožní infekce
- svědění (pruritus)

**Časté** nežádoucí účinky v ošetřované oblasti (mohou postihnout až 1 z 10 osob):

- vředy na kůži
- puchýře
- ztmavnutí kůže

### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak přípravek Ledaga uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku na tubě a na krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte celou dobu v chladničce (+2°C až +8 °C), ujistěte se, že tuba je v krabičce v průhledném, uzavíratelném plastovém sáčku s dětským bezpečnostním uzávěrem.

Otevřenou ani neotevřenou tubu přípravku Ledaga nepoužívejte po 60 dnech uchování v chladničce.

Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s nitrilovými rukavicemi, plastovým sáčkem a s přípravkem, který již nepoužíváte. Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## **6. Obsah balení a další informace**

### **Co přípravek Ledaga obsahuje**

- Léčivou látkou je chlormethinum. Jeden gram gelu obsahuje chlormethinum 160 mikrogramů.
- Pomocnými látkami jsou: diethylenglykol-monoethylether, propylenglykol, isopropylalkohol, glycerol, kyselina mléčná, hypolosa, chlorid sodný, racemický menthol, dinatrium-edetát, butylhydroxytoluen. Další informace o propylenglykolu a butylhydroxytoluenu naleznete na konci bodu 2.

### **Jak přípravek Ledaga vypadá a co obsahuje toto balení**

Přípravek Ledaga je čirý, bezbarvý gel.

Hliníková tuba obsahuje 60 gramů gelu a má bílý šroubovací uzávěr.



**Držitel rozhodnutí o registraci**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Damastown  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Irsko

**Výrobce**

Actelion Manufacturing GmbH  
Emil-Barell-Strasse 7  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Německo

Actelion Pharmaceuticals Belgium NV  
Bedrijvenlaan 1  
2800 Mechelen  
Belgie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

**België/Belgique/Belgien**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Tel.: + 353 1 822 5404

**Lietuva**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Tel.: + 353 1 822 5404

**България**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Tel.: + 353 1 822 5404

**Luxembourg/Luxemburg**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Tel.: + 353 1 822 5404

**Česká republika**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Tel.: + 353 1 822 5404

**Magyarország**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Tel.: + 353 1 822 5404

**Danmark**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Tel.: + 353 1 822 5404

**Malta**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Tel.: + 353 1 822 5404

**Deutschland**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Tel.: + 353 1 822 5404

**Nederland**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Tel.: + 353 1 822 5404

**Eesti**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Tel.: + 353 1 822 5404

**Norge**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Tel.: + 353 1 822 5404

**Ελλάδα**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Tel.: + 353 1 822 5404

**Österreich**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Tel.: + 353 1 822 5404

**España**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Tel.: + 353 1 822 5404

**Polska**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Tel.: + 353 1 822 5404

**France**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Tel.: + 353 1 822 5404

**Portugal**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Tel.: + 353 1 822 5404

**Hrvatska**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Tel.: + 353 1 822 5404

**România**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Tel.: + 353 1 822 5404

**Ireland**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Tel.: + 353 1 822 5404

**Slovenija**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Tel.: + 353 1 822 5404

**Ísland**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Tel.: + 353 1 822 5404

**Italia**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Tel.: + 353 1 822 5404

**Κύπρος**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Tel.: + 353 1 822 5404

**Latvija**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Tel.: + 353 1 822 5404

**Slovenská republika**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Tel.: + 353 1 822 5404

**Suomi/Finland**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Tel.: + 353 1 822 5404

**Sverige**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Tel.: + 353 1 822 5404

**United Kingdom**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Tel.: + 353 1 822 5404

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.