

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ledaga 160 mikrogram/g gel

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert gram gel indeholder chlormethinhydrochlorid svarende til 160 mikrogram chlormethin.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver tube indeholder 10,5 gram propylenglycol og 6 mikrogram butylhydroxytoluen.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Gel.

Klar, farveløs gel.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Ledaga er indiceret til topikal behandling af kutant T-celle-lymfom af typen mycosis fungoides (MF-type CTCL) hos voksne patienter (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

Behandling med Ledaga skal initieres af en læge med tilstrækkelig erfaring.

Dosering

Ledaga appliceres i en tynd film på de afficerede hudområder én gang dagligt.

Behandling med Ledaga bør afbrydes ved alle grader af hudulceration eller blærer og ved moderat til svær dermatitis (f.eks. udtalt hudrødme med ødem). Efter forbedring kan behandling med Ledaga genoptages med en nedsat doseringshyppighed på én gang hver 3. dag. Hvis genstart af behandling tolereres i mindst 1 uge, kan doseringshyppigheden øges til hver anden dag i mindst 1 uge og dernæst til én gang dagligt, hvis det tolereres.

Ældre

Doseringsanbefalingen for ældre patienter (≥ 65 år) er den samme som for yngre voksne patienter (se pkt. 4.8).

Pædiatrisk population

Ledagas sikkerhed og virkning hos børn i alderen 0-18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Ledaga er til applicering på huden.

Følgende anvisninger for applicering af Ledaga skal følges af patienter og omsorgspersoner:

- Patienter skal vaske hænderne grundigt med sæbe og vand umiddelbart efter håndtering eller applicering af Ledaga. Patienter skal applicere Ledaga på de afficerede hudområder. I tilfælde af utilsigtet eksponering af Ledaga på ikke-afficerede hudområder skal de eksponerede områder vaskes med sæbe og vand.
- Omsorgspersoner skal bruge nitril-engangshandsker, når de applicerer Ledaga på patientens hud. Handskerne skal tages forsigtigt af (ved at krænge indersiden ud for at undgå kontakt med Ledaga) og hænderne vaskes grundigt med sæbe og vand efter aftagning af handskerne. Hvis huden utilsigtet eksponeres for Ledaga, skal de eksponerede områder straks vaskes grundigt med sæbe og vand i mindst 15 minutter. Fjern og vask kontamineret beklædning.
- Tubens åbning er dækket med en folie-sikkerhedsforsegling. Hætten bruges til at punktere forseglingen. Hvis forseglingen mangler, er punkteret eller løftet op, bør tuben ikke anvendes, og apotekspersonalet skal kontaktes.
- Ledaga skal appliceres straks eller inden for 30 minutter efter, det er taget ud af køleskab. Tuben skal lægges tilbage i køleskab straks efter hver anvendelse. Efter vask af hænder lægges tuben tilbage i den oprindelige æske, og æsken anbringes i den medfølgende gennemsigtige plasticpose med forsegling til opbevaring i køleskabet.
- Ledaga skal appliceres på fuldstændigt tør hud mindst 4 timer før eller 30 minutter efter brusebad eller vask. De behandlede hudområder skal tørre i 5 til 10 minutter efter påføring, inden områderne dækkes med beklædning. Der må ikke benyttes okklusive (luft- eller vandtætte) forbindelser på de hudområder, hvor Ledaga blev appliceret.
- Blødgørende (fugtighedscremer) eller andre topikale præparater kan påføres de behandlede områder 2 timer før eller 2 timer efter påføring af Ledaga.
- Ild, flammer og rygning skal undgås, indtil Ledaga er tørret.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for chlormethin eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Eksponering af slimhinder og øjne

Kontakt med slimhinder, især i øjnene, skal undgås. Eksponering af slimhinder, f.eks. i mund og næse forårsager smerter, rødme og ulceration, som kan være alvorlig. Eksponering af øjnene for chlormethin forårsager smerter, forbrændinger, inflammation, fotofobi og sløret syn. Blindhed og alvorlig irreversibel anterior øjenskade kan forekomme.

Patienterne skal informeres om, at de i tilfælde af eksponering af slimhinderne:

- straks skal skylle området i mindst 15 minutter med rigelige mængder vand (eller natriumchloridinjektionsvæske 9 mg/ml (0,9 %), eller der kan anvendes en øjenskylllevæske med balanceret saltindhold, hvis øjnene er eksponeret), og
- skal søge læge med det samme (herunder konsultation hos en øjenlæge, hvis der er øjeneksponering).

Lokale hudreaktioner

Patienter skal evalueres under behandlingen for hudreaktioner såsom dermatitis (f.eks. rødme, hævelse, inflammation), pruritus, blister, ulceration og hudinfektioner. Ansigtet, genitalier, anus og intertriginøse hudområder har øget risiko for hudreaktioner på topikal chlormethin.

For oplysninger om dosisjustering i tilfælde af hudreaktioner, se pkt. 4.2.

Overfølsomhed

Overfølsomhedsreaktioner, herunder isolerede tilfælde af anafylaksi, er blevet rapporteret i litteraturen efter brug af topikale formuleringer af chlormethin (se pkt. 4.3 og 4.8).

Hudkræft

Behandlinger rettet mod huden for CTCL af MF-typen er blevet forbundet med sekundære former for hudkræft, selvom chlormethins specifikke bidrag ikke er klarlagt. Patienterne skal monitoreres for udvikling af hudkræft under behandling med chlormethin og efter seponering.

Sekundær eksponering for Ledaga

Direkte hudkontakt med Ledaga hos andre personer end patienten skal undgås. Risici ved sekundær eksponering kan omfatte hudreaktioner, slimhindeskade og hudkræft. De anbefalede appliceringsinstruktioner skal følges for at forhindre sekundær eksponering (se pkt. 4.2).

Hjælpstoffer

Lægemidlet indeholder propylenglycol og butylhydroxytoluen, som kan forårsage hudirritation (f.eks. kontaktdermatitis). Desuden er butylhydroxytoluen rapporteret at forårsage øjen- og slimhindeirritation.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Ledaga bør ikke anvendes til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception.

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af chlormethin til gravide kvinder.

Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet efter systemisk administration (se pkt. 5.3).

Ledaga bør ikke anvendes under graviditet.

Amning

Det er ukendt, om chlormethin udskilles i human mælk.

En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes på grund af muligheden for, at det ammede spædbarn eksponeres topikalt eller systemisk for chlormethin gennem kontakt med moderens hud.

Det skal besluttes, om amning eller behandling med Ledaga skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der er påvist ugunstige virkninger på hanlig fertilitet hos dyr efter systemisk administration af chlormethin (se pkt. 5.3). Relevansen af dette for mennesker, der får topikal chlormethin, er ukendt.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Ledaga påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

I et randomiseret, kontrolleret studie (n = 128 eksponeret for Ledaga i en gennemsnitlig varighed på 52 uger) var de hyppigste bivirkninger ved Ledaga relateret til huden: dermatitis (54,7 %; f.eks. hudirritation, erytem, udslæt, urticaria, brændende fornemmelse i huden, hudsmærter), pruritus (20,3 %), hudinfektioner (11,7 %), hudulceration og blærer (6,3 %) og hyperpigmentering (5,5 %). Kutane overfølsomhedsreaktioner blev rapporteret hos 2,3 % af de behandlede patienter.

Bivirkninger i tabelform

Bivirkninger rapporteret med Ledaga i et aktivt kontrolleret studie hos patienter med CTCL af MF-typen vises herunder. Hyppighederne er defineret som: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne anført efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste er anført først.

Hud og subkutane væv	
Meget almindelig	Dermatitis, hudinfektioner, pruritus
Almindelig	Hudulceration og blærer, hyperpigmentering
Immunsystemet	
Almindelig	Overfølsomhed

Ældre

I et kontrolleret klinisk studie var 31 % (79/255) af studiepopulationen 65 år og derover. Den observerede sikkerhedsprofil hos ældre patienter svarede til sikkerhedsprofilen for den samlede patientpopulation.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#).

4.9 Overdosering

Der blev ikke rapporteret tilfælde af overdosering efter kutan anvendelse af Ledaga i løbet af det kliniske udviklingsprogram eller i perioden efter markedsføring. Ved overdosering skal det eksponerede område vaskes med vand.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastisk midler, kvælstofsennepsgas-analoger, ATC-kode: L01AA05.

Virkningsmekanisme

Chlormethin er et bifunktionelt alkylerende middel, der hæmmer hurtigt delende celler.

Klinisk virkning og sikkerhed

Ledagas virkning og sikkerhed blev evalueret i et randomiseret, observatørblindet, aktivt kontrolleret non-inferioritets-multicenterforsøg (studie 201) med 260 voksne patienter med stadie IA (141), IB (115) og IIA (4) CTCL af MF-typen, som havde fået mindst en tidligere hudbehandling. Kvalificerende tidligere behandlinger omfattede topikale kortikosteroider, fototerapi, topikal bexaroten og topikal kvælstofsennepegas. Det blev ikke krævet, at patienterne skulle være refraktære eller intolerante over for tidligere behandlinger. Patienterne blev stratificeret i henhold til stadie (IA vs. IB og IIA) og dernæst randomiseret til at få enten Ledaga (svarende til 0,02 % chlormethinhydrochlorid) eller komparator (en jordoliebaseret 0,02 % chlormethinhydrochlorid-salve).

Studielægemidlet skulle appliceres én gang dagligt i 12 måneder. Behandlingen kunne seponeres eller fortsættes ved nedsat doseringshyppighed i tilfælde af hudreaktioner. Mediant blev der anvendt 1,8 g Ledaga dagligt. Det maksimale, individuelle daglige forbrug i forsøget var 10,5 g gel (dvs. 2,1 mg chlormethinhydrochlorid).

Det primære virkningsendepunkt i studie 201 var *Composite Assessment of Index Lesion Severity* (CAILS) responsraten. Evaluering blev foretaget af en blindet observatør. Respons blev defineret som en forbedring på mindst 50 % i *baseline*-CAILS-scoren, bekræftet ved et efterfølgende besøg mindst 4 uger senere. Komplet respons blev defineret som en bekræftet CAILS-score på 0. Delvist respons blev defineret som en reduktion på mindst 50 % i *baseline*-CAILS-scoren. Non-inferioritet blev anset for påvist, hvis den nedre grænse i 95 % konfidensintervallet omkring ratioen for responsrater (Ledaga/komparator) var større end eller lig med 0,75. CAILS-scoren blev justeret gennem fjernelse af pigmenteringsscoren og forenkling af plaque-skalaniveaueu.

Det primære sekundære endepunkt var evaluering ved hjælp af *Severity Weighted Assessment Tool* (SWAT), som var baseret på evaluering af alle læsioner. Responskriterierne var de samme som for CAILS.

Virkning blev evalueret i *Efficacy Evaluable* (EE)-populationen, som omfattede alle 185 patienter, der blev behandlet i mindst 6 måneder uden nogen større protokolafvigelser (tabel 1), og i *intent to treat* (ITT)-populationen, som omfattede alle 260 randomiserede patienter.

Tabel 1 CAILS- og SWAT-bekræftede responsrater efter 12 måneder i studie 201 (EE-population)

	Responsrater (%)		Ratio	95% CI
	Ledaga N = 90	Komparator N = 95		
CAILS samlet respons (CR+PR)	76,7 %	58,9 %	1,301	1,065-1,609
Komplet respons (CR)	18,9 %	14,7 %		
Delvist respons (PR)	57,8 %	44,2 %		
SWAT samlet repons (CR+PR)	63,3 %	55,8 %	1,135	0,893-1,448
Komplet respons (CR)	8,9 %	4,2 %		
Delvist respons (PR)	54,4 %	51,6 %		

CAILS = *Composite Assessment of Index Lesion Severity*; CI = konfidensinterval; CR = Komplet respons; PR = Delvist respons; SWAT = *Severity Weighted Assessment Tool*.

Responsratioen og 95 % konfidensintervallet hos ITT-populationen var 1,226 (0,974-1,552) for CAILS og 1,017 (0,783-1,321) for SWAT og dermed overensstemmende med de tilsvarende værdier i EE-populationen for både de samlede CAILS- og SWAT-responser.

Reduktion i de gennemsnitlige CAILS-scorer blev observeret allerede efter 4 uger, og yderligere reduktion blev observeret ved fortsat behandling.

I EE-populationen var den procentdel af patienterne, som fik et bekræftet respons på CAILS, sammenlignelige mellem sygdomsstadie IA (79,6 %) og IB-IIA (73,2 %).

Resultaterne for andre sekundære endepunkter (respons udtrykt i procentdel af det afficerede kropsoverfladeareal, tid til første bekræftede CAILS-respons, varighed af første bekræftede CAILS-respons og tid til sygdomsprogression) var i overensstemmelse med værdierne for CAILS og SWAT.

En lille antal forsøgspersoner (6,3 %, 8/128) behandlet med Ledaga brugte topikale kortikosteroider. Sikkerheden ved samtidig anvendelse af Ledaga og topikale kortikosteroider er derfor endnu ikke klarlagt.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Ledaga i alle undergrupper af den pædiatriske population med kutant T-celle-lymfom (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Patienter, som fik Ledaga i studie 201, havde ingen målbar chlormethinkoncentration i blod, der blev indsamlet 1, 3 og 6 timer efter applicering på dag 1, eller ved besøget efter den første måned.

Tilsvarende havde patienter, som fik chlormethin-gel 0,04 % i et opfølgingsstudie (studie 202), ingen målbare koncentrationer af chlormethin eller dets nedbrydningsprodukt (halv-sennepsgas) i blod, der blev indsamlet 1 time efter applicering på dag 1, eller efter 2, 4 og 6 måneders behandling.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Chlormethin blev påvist at være genotoksisk i bakterie-, plante- og pattedyrceller. Chlormethin var karcinogent i karcinogenicitetsstudier hos rotter og mus efter subkutan og intravenøs administration.

Dermal applicering af chlormethin i en dosis på 15 mg/kg i op til 33 uger hos mus resulterede i hudtumorer (pladecellekarcinomer og hudpapillomer). Der var ingen rapporter om systemiske tumorer efter topikal administration af chlormethin.

Intravenøs administration af chlormethin i en daglig dosis på $\geq 0,25$ mg/kg i 2 uger forårsagede nedsat fertilitet hos hanrotter. Der er ikke rapporteret specifikke dyrestudier om chlormethins indvirkning på fertiliteten hos hunner i litteraturen.

Chlormethin forårsagede fostermisdannelser hos mus og rotter, når det blev indgivet som enkeltinjektioner på 1-2,5 mg/kg. Andre fund hos dyr omfattede embryoletalitet og vækstretardering, når det blev indgivet som en enkelt injektion.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Diethylenglycolmonoethylether
Propylenglycol
Isopropylalkohol
Glycerol

Mælkesyre
Hydroxypropylcellulose
Natriumchlorid
Menthol, racemisk
Dinatriumedetat
Butylhydroxytoluen

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

Nedfrosset tube

3 år i dybfryser (-15 °C til -25 °C).

Efter optøning

60 dage i køleskab (+2 °C til +8 °C).

Ledaga skal tages ud af køleskab lige før anvendelse. Umiddelbart efter brug skal Ledaga lægges tilbage i æsken, der lægges i den børnesikrede, gennemsigtige plasticpose med forsegling og placeres i køleskab igen.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Uåbnet tube

Opbevares og transporteres nedfrosset (-15 °C til -25 °C) eller nedkølet (+2 °C til +8 °C).

Efter optøning

Opbevares og transporteres nedkølet (+2 °C til +8 °C).

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Ledaga leveres i en hvid aluminiumstube, der er lakeret indvendigt og forsynet med en aluminiumsforsegling og en hvid skruehætte af polypropylen. Hver tube indeholder 60 g gel.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ledaga er et cytotoxisk lægemiddel.

Omsorgspersoner skal bruge nitrilhandsker, når de håndterer Ledaga. Patienter og omsorgspersoner skal vaske hænder efter håndtering af Ledaga.

Ledaga er et alkoholbaseret præparat og er brandfarligt. De anbefalede instruktioner for applicering skal følges (se pkt. 4.2).

Efter opbevaring i køleskab i 60 dage skal ikke anvendt Ledaga bortskaffes sammen med plasticposen.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf, inklusive plasticpose og nitrilhandsker brugt til applicering, skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart

Dublin 15
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/16/1171/001

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF
TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 3. marts 2017

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irland

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

• Yderligere risikominimeringsforanstaltninger

For at minimere og forebygge den væsentlige, identificerede risiko for "Toksicitet for slimhinder / øjne" og den væsentlige, potentielle risiko for "Sekundær eksponering for en anden person end patienten" skal MAH sikre, at følgende yderligere risikominimeringsforanstaltninger er gennemført i alle de medlemslande, hvor Ledaga markedsføres:

- Ledaga skal leveres med en børnesikret gennemsigtig plasticpose med forsegling for at forhindre sekundær eksponering og kontaminering, når Ledaga opbevares i køleskab:

- Instruktioner vedrørende korrekt brug, åbning og bortskaffelse af plasticposen skal være angivet på plasticposen. MAH skal sammen med den relevante myndighed godkende indholdet og formen af teksten, inden Ledaga markedsføres i det enkelte medlemsland.
 - Plasticposen må ikke bruges til noget andet formål og efter opbevaring i køleskab i 60 dage skal plasticposen bortskaffes sammen med ikke anvendt Ledaga og andet affaldsmateriale, herunder nitrilhandsker, i henhold til de lokale retningslinjer.
- Et patient-id-kort med en størrelse, der gør det muligt at lægge det i Ledaga-emballagen, samt en indlægsseddel skal udleveres til alle patienter og omsorgspersoner, der forventes at håndtere og anvende Ledaga.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ledaga 160 mikrogram/g gel
chlormethin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert gram gel indeholder 160 mikrogram chlormethin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Diethylenglycolmonoethylether, propylenglycol, isopropylalkohol, glycerol, mælkesyre, hydroxypropylcellulose, natriumchlorid, racemisk menthol, dinatriumedetat, butylhydroxytoluen.

Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD

Gel
60 g

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Topikal anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Cytotoksisk: Håndteres med forsigtighed
Brandfarlig: Undgå ild, flammer og rygning

8. UDLØBSDATO

EXP
Bortskaffes 60 dage efter optøning, EXP: .././....

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Uåbnet tube: Opbevares og transporteres nedfrosset (-15 °C til -25 °C) eller nedkølet (+2 °C til +8 °C).
Efter optøning: Opbevares og transporteres nedkølet (+2 °C til +8 °C). Må ikke nedfryses igen.
Opbevar Ledaga i æsken og i den børnesikrede plasticpose.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Taben, plasticposen og nitrilhandskerne skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1171/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Ledaga

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

60 g TUBE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ledaga 160 mikrogram/g gel
chlormethin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert gram gel indeholder 160 mikrogram chlormethin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Diethylenglycolmonoethylether, propylenglycol, isopropylalkohol, glycerol, mælkesyre, hydroxypropylcellulose, natriumchlorid, racemisk menthol, dinatriumedetat, butylhydroxytoluen.
Se indlægsseddel for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD

Gel
60 g

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Topikal anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Cytotoksisk
Brandfarlig

8. UDLØBSDATO

EXP
Bortskaffes 60 dage efter optøning

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Uåbnet tube: Opbevares og transporteres nedfrosset eller nedkølet.

Efter optøning: Opbevares og transporteres nedkølet.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Taben, plasticposen og nitrilhandskerne skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.

Damastown

Mulhuddart

Dublin 15

Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1171/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT****17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

Patient-id-kort

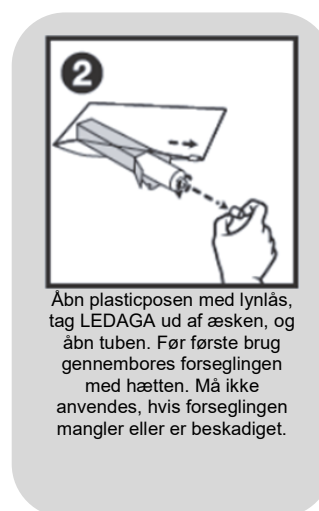
Panel 1

Instruktioner til patienter og omsorgspersoner

LEDAGA® 160 mikrogram/g
gel
chlormethin

Panel 2

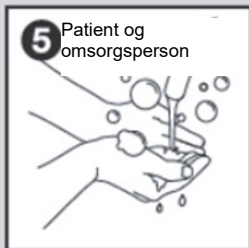
I tilfælde af direkte hudkontakt med LEDAGA hos andre personer end patienter vaskes huden med rigelige mængder vand og sæbe i 15 min. Forurenet tøj tages af og vaskes, og lægen kontaktes. Hvis ikke-berørte områder på patientens hud eksponeres, skal patienten vaske området med sæbe og vand. Den gennemsigtige plasticpose med forsegling, der følger med LEDAGA for at forhindre sekundær eksponering og kontaminering, er børnesikret. Smid ikke rester af lægemidlet eller de nitrilhandsker væk, der blev brugt til påføring. Spørg apotekspersonalet.



Panel 3

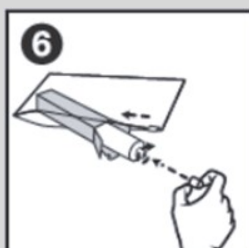


Panel 4



Patient og omsorgsperson

Vask hænderne med sæbe og vand umiddelbart efter påføring.



Sæt hættten på tuben med rene hænder, og læg den i æsken. Læg dernæst æsken i den gennemsigtige plasticpose med forsegling, og luk lynlåsen.



Læg den gennemsigtige plasticpose tilbage i køleskabet. Opbevares utilgængeligt for børn.

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Ledaga 160 mikrogram/g gel chlormethin

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Ledaga
3. Sådan skal du bruge Ledaga
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Ledaga indeholder det aktive stof chlormethin. Det er et lægemiddel mod kræft, der anvendes på huden til behandling af kutant T-celle-lymfom af typen mycosis fungoides (CTCL af MF-typen).

CTCL af MF-typen er en tilstand, hvor visse celler i kroppens immunsystem, kaldet T-lymfocytter, bliver til kræftceller og påvirker huden. Chlormethin er en type kræftmedicin, der kaldes et "alkylerende middel". Den binder sig til dna'et i celler, der deler sig, som f.eks. kræftceller, hvilket får dem til at holde op med at dele sig og vokse.

Ledaga må anvendes hos voksne.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Ledaga

Brug ikke Ledaga:

- hvis du er allergisk (overfølsom) over for chlormethin eller et af de øvrige indholdsstoffer i Ledaga (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du bruger Ledaga.

- Du skal undgå, at Ledaga kommer i kontakt med øjnene. Påfør ikke medicinen nær øjnene, på indersiden af næseborene, inde i ørerne eller på læberne.
- Hvis du får Ledaga i øjnene, kan det forårsage smerter, en brændende fornemmelse, hævelse, rødme, øget følsomhed for lys og sløret syn. Det kan også medføre blindhed og alvorlig permanent øjenskade. Hvis du får Ledaga i øjnene, skal du skylle øjnene med det samme i mindst 15 minutter med store mængder vand, en opløsning kaldet en "0,9 % natriumchloridopløsning" eller en øjenskyllévæske og søge læge (herunder øjnlæge) snarest muligt.

- Hvis du får denne medicin i munden eller næsen, kan det forårsage smerter, rødme og sår, der kan være alvorlige. Skyl det berørte område med det samme og i mindst 15 minutter med store mængder vand og søg læge snarest muligt.
- Denne medicin kan forårsage hudreaktioner, såsom inflammation (en betændelseslignende reaktion) i huden (rødme og hævelse), kløe, blister, sår og hudinfektioner (se punkt 4). Risikoen for inflammation i huden øges, hvis du påfører Ledaga i ansigtet, på kønsdelene, i endetarmsåbningen eller i hudfolder.
- Fortæl din læge, hvis du har haft en allergisk reaktion (overfølsomhedsreaktion) på chlormethin. Kontakt din læge eller søg lægehjælp med det samme, hvis du oplever allergiske reaktioner på Ledaga (se punkt 4).
- Hudkræft (unormal vækst af hudens celler) er blevet rapporteret efter påføring af chlormethin på huden, selvom det er ukendt, om chlormethin forårsager dette. Din læge vil undersøge din hud for hudkræft under og efter din behandling med Ledaga. Fortæl det til din læge, hvis du får nye beskadigede hudområder eller sår på huden.
- Andre personer end patienter, f.eks. omsorgspersoner, skal undgå direkte hudkontakt med Ledaga. Risiciene ved direkte hudkontakt omfatter inflammation i huden (dermatitis), øjen-, mund- eller næseskade og hudkræft. Omsorgspersoner, som ved et uheld kommer i kontakt med Ledaga, skal vaske det berørte område med det samme i mindst 15 minutter. Fjern og vask eventuelt forurenede beklædning. Søg straks læge, hvis Ledaga kommer i øjnene, munden eller næsen.

Børn og unge

Dette lægemiddel må ikke bruges hos børn og unge under 18 år, da sikkerheden og virkningen ikke er klarlagt for denne aldersgruppe.

Brug af anden medicin sammen med Ledaga

Fortæl lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du bruger dette lægemiddel.

Der er begrænset erfaring med chlormethin til gravide kvinder. Denne medicin må derfor ikke anvendes under graviditet eller til frugtbare kvinder, som ikke anvender sikker prævention.

Det er ukendt, om Ledaga udskilles i mælken, og der kan være en risiko for, at det ammede spædbarn bliver udsat for Ledaga gennem kontakt med moderens hud. Det frarådes derfor, at du ammer, mens du bruger dette lægemiddel. Du skal tale med din læge, inden du ammer, for at beslutte, om det er bedst at amme eller at anvende Ledaga.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Dette lægemiddel forventes ikke at påvirke din evne til at køre motorkøretøj og bruge maskiner.

Ledaga indeholder propylenglycol og butylhydroxytoluen

Propylenglycol og butylhydroxytoluen kan også forårsage hudirritation. Desuden kan butylhydroxytoluen forårsage irritation i øjne og slimhinder (dvs. mund og næse).

3. Sådan skal du bruge Ledaga

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Ledaga er kun beregnet til anvendelse på huden.

Den anbefalede dosis er påføring af en tynd film på de berørte områder én gang dagligt. Dosis er den samme for ældre patienter (65 år og derover) som for yngre voksne patienter (18 år og derover).

Din læge kan stoppe behandlingen, hvis du udvikler svær inflammation i huden (f.eks. rødme og hævelse), blister og sår. Lægen kan starte behandlingen igen, når dine symptomer er aftaget.

Brugervejledning:

- Brug Ledaga nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning.
- Omsorgspersoner skal bruge nitril-engangshandsker, når de påfører medicinen på patienters hud (Det er en speciel handsketype. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.)
- Skru hættten af tuben lige inden brug. Brug hættten til at perforere forseglingen.
- Påfør Ledaga med det samme eller inden for 30 minutter efter, det blev taget ud af køleskabet.
- Påfør et tyndt lag af medicinen på fuldstændig tør hud mindst 4 timer før eller 30 minutter efter brusebad eller vask.
- Påfør Ledaga på de berørte områder af huden. Hvis Ledaga ved et uheld kommer i kontakt med ikke-berørte hudområder skal du vaske de pågældende områder med sæbe og vand.
- Lad området tørre i 5 til 10 minutter efter påføring af medicinen, inden området dækkes med beklædning.
- Når patienter påfører gelen, skal de vaske hænderne med sæbe og vand umiddelbart efter påføring af gelen.
- Når omsorgspersoner påfører gelen, skal de tage handskerne forsigtigt af (undgå kontakt med Ledaga ved at krænge indersiden af handskerne ud, når de tages af) og dernæst vaske hænderne grundigt med sæbe og vand.
- Sammen med Ledaga leveres en børnesikret, gennemsigtig plasticpose med forsegling. Spørg på apoteket, hvis dette ikke er tilfældet.
- Læg Ledaga tilbage i æsken, det blev leveret i, med rene hænder, og læg æsken i plasticposen. Læg det i køleskab efter hver anvendelse.
- Tildæk ikke det behandlede område med luft- eller vandtætte bandager, efter at du har påført medicinen.
- Undgå kontakt med åben ild eller en tændt cigaret, indtil Ledaga er tørret på huden. Ledaga indeholder alkohol og anses derfor for at være brandfarlig.
- Påfør ikke fugtighedscremer eller andre hudprodukter (herunder medicin, der smøres på huden) i 2 timer før eller 2 timer efter den daglige påføring af Ledaga.
- Opbevar Ledaga utilgængeligt for børn og uden kontakt med mad ved at lægge det i æsken og derefter i plasticposen.

Hvis du har brugt for meget Ledaga

Påfør ikke Ledaga mere end én gang om dagen. Kontakt lægen, hvis du har påført mere end den anbefalede dosis.

Hvis du har glemt at bruge Ledaga

Du må ikke bruge en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis. Påfør din næste dosis som normalt.

Hvis du holder op med at bruge Ledaga

Din læge vil beslutte, hvor længe du skal bruge Ledaga, og hvornår behandlingen kan stoppes. Stop ikke med at bruge medicinen, før din læge råder dig dertil.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

STOP med at bruge Ledaga og fortæl det **straks** til lægen, hvis du oplever allergiske reaktioner (overfølsomhed).

Disse reaktioner kan omfatte nogle eller alle af følgende symptomer:

- Hævelse af læber, ansigt, svælg eller tunge
- Udslæt
- Vejrtrækningsbesvær

Andre bivirkninger

Fortæl det til lægen eller apotekspersonalet snarest muligt, hvis du bemærker nogen af følgende bivirkninger:

Meget almindelige bivirkninger på behandlingsområdet (kan berøre flere end 1 ud af 10 personer):

- Inflammation i huden
- Hudinfektioner
- Kløe

Almindelige bivirkninger på behandlingsområdet (kan berøre op til 1 ud af 10 personer):

- Hudsår
- Blister
- Mørkfarvning af huden

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten på tuben og æsken efter ”anvendes inden”. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (+2 °C til +8 °C). Tuben skal ligge i æsken, der lægges i den børnesikrede, gennemsigtige plasticpose med forsegling.

Brug ikke en åbnet eller uåbnet tube med Ledaga, efter den har været opbevaret 60 dage i køleskab.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe nitrilhandsker, plasticpose og medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Ledaga indeholder:

- Aktivt stof: chlormethin. Hvert gram gel indeholder 160 mikrogram chlormethin.
- Øvrige indholdsstoffer: diethylenglycolmonoethylether, propylenglycol, isopropylalkohol, glycerol, mælkesyre, hydroxypropylcellulose, natriumchlorid, racemisk menthol, dinatriumedetat og butylhydroxytoluen.
Se slutningen af punkt 2 for yderligere oplysninger om propylenglycol og butylhydroxytoluen.

Udseende og pakningsstørrelser

Ledaga er en klar, farveløs gel.

Hver aluminiumstube indeholder 60 gram gel og har en hvid skruehætte.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller:

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.

Damastown

Mulhuddart

Dublin 15

Irland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

Malta

Recordati Rare Diseases

Tel: +33 1 47 73 64 58

Franza

Deutschland

Recordati Rare Diseases Germany GmbH

Tel: +49 731 140 554 0

Nederland

Recordati

Tel: +32 2 46101 36

België

Eesti

Recordati AB.

Tel: + 46 8 545 80 230

Rootsi

Norge

Recordati AB.

Tlf: + 46 8 545 80 230

Sverige

Ελλάδα

Recordati Hellas

Τηλ: +30 210 6773822

Österreich

Recordati Rare Diseases Germany GmbH

Tel: +49 731 140 554 0

Deutschland

España

Recordati Rare Diseases Spain S.L.U.

Tel: + 34 91 659 28 90

Polska

Recordati Rare Diseases

Tel: +33 (0)1 47 73 64 58

Francja

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.
Sími: + 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

Latvija

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.