

ILISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ledaga 160 mikrogrammi/g geel

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks gramm geeli sisaldab kloormetiinvesinikkloriidi koguses, mis vastab 160 mikrogrammile kloormetiinile.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks tuub sisaldab 10,5 grammi propüleenglükooli ja 6 mikrogrammi butüülhüdrosütolueeni.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Geel.

Selge värvitu geel.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Ledaga on näidustatud naha *mycosis fungoides* tüüpi T-rakulise lümfoomi lokaalseks raviks täiskasvanud patsientidel (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Ledagaga peab alustama arst, kellel on vastav kogemus.

Annustamine

Ledaga õhuke kiht tuleb üks kord ööpäevas kanda kahjustatud naha piirkondadele.

Ravi Ledagaga tuleb katkestada mis tahes raskusega nahahaavandite või villide või mõõdukalt raske või raske dermatiidi (nt piiritletud nahapunetus koos tursega) esinemisel. Paranemisel võib ravi Ledagaga uuesti alustada väiksema sagedusega, kasutades seda üks kord 3 päeva jooksul. Kui ravi jätkamist talutakse vähemalt 1 nädala jooksul, võib pealekandmise sagedust suurendada, kasutades üle päeva vähemalt 1 nädala jooksul ja seejärel talumise korral kasutada kord ööpäevas.

Eakad

Annustamise soovitus eakatele patsientidele (≥ 65 aasta vanused) on sama mis noortele täiskasvanud patsientidele (vt lõik 4.8).

Lapsed

Ledaga ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 0 kuni 18 aastat ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Ledaga on ette nähtud lokaalseks kasutamiseks nahal (kutaanne).

Ledagat peale kandes peavad patsiendid või hooldajad järgima järgmisi juhiseid:

- Patsiendid peavad pesema käsi hoolikalt seebi ja veega kohe pärast Ledaga käsitlemist või pealekandmist. Patsiendid peavad kandma Ledagat kahjustatud nahapinnale. Kui Ledagat satub mittekahjustatud nahapiirkondadele, peavad patsiendid pesema kokkupuutunud ala seebi ja veega.
- Hooldajad peavad Ledagat patsientidele peale kandes kasutama ühekordseid nitriilkindaid. Hooldajad peavad eemaldama kindad ettevaatlikult (keerama kindad eemaldamise ajal pahupidi, et vältida kokkupuutumist Ledagaga) ja pesema käsi hoolikalt seebi ja veega pärast kindaste eemaldamist. Kui Ledagaga tekib juhuslik kokkupuude, peavad hooldajad kohe pesema kokkupuutunud piirkondi põhjalikult seebi ja veega vähemalt 15 minuti vältel. Eemaldage ja peske saastunud riided.
- Tuubi ava on kaetud fooliumist kaitsekihiga. Kaitsekihi läbistamiseks tuleb kasutada korki. Kui kaitsekiht puudub, on läbistatud või lahti, ei tohi tuubi kasutada ja tuleb pöörduda apteekri poole.
- Ledaga tuleb nahale kanda kohe või 30 minuti jooksul pärast külmkapist välja võtmist. Tuub tuleb tagasi külmkappi panna kohe pärast igat kasutuskorda. Tuub tuleb originaalkarpi tagasi panna puhaste kätega ja karp asetada kaasasolevasse külmkapis säilitamiseks mõeldud läbipaistvasse suletavasse plastikkotti.
- Ledaga tuleb kanda täiesti kuivale nahale vähemalt 4 tundi enne või 30 minutit pärast duši all käimist või pesemist. Pealekandmise järel peab patsient laskma ravitavatel pindadel kuivada 5 kuni 10 minutit enne riietumist. Mittehingavaid (õhu- või veekindlaid) haavasidemeid ei tohi kasutada naha piirkondadel, kuhu Ledagat peale kanti.
- Ravitavatele piirkondadele võib peale kanda pehmendajaid (niisutajaid) või muid lokaalseid tooteid 2 tundi enne või 2 tundi pärast Ledaga pealekandmist.
- Kuni Ledaga kuivamiseni tuleb vältida tuld, leeki ja suitsetamist.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Limaskestadele või silma sattumine

Kokkupuutumist limaskestade, eeskätt silma limaskestadega tuleb vältida. Kokkupuutumine limaskestadega näiteks suu limaskesta või nina limaskestaga, põhjustab valu, punetust ja haavandumist ning need võivad olla raskekujulised. Kloormetiini kokkupuutumine silmadega põhjustab valu, põletustunnet, põletikku, valguskartust ja ähmast nägemist. Esineda võib pimesus ja raskekujuline pöördumatu silma eesosa kahjustus.

Patsiente tuleb teavitada, et kui limaskestaga mis tahes kokkupuude toimub, siis:

- tuleb kohe loputada vähemalt 15 minutit rohke veega (või naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega või kui on kokkupuude silmaga, võib kasutada tasakaalustatud soolusega silmaloputuslahust), ja
- tuleb kohe arsti poole pöörduda (sh silmadega kokkupuute korral oftalmoloogi konsultatsioonile).

Lokaalsed nahareaktsioonid

Patsiente tuleb ravi ajal hinnata nahareaktsioonide osas, nagu dermatiit (nt punetus, turse, põletik), kihelus, villid, haavandid ja nahainfektsioonid. Nägu, genitaalid, pära ja nahavoldid on kloormetiinile tekkivate lokaalsete nahareaktsioonide osas suurema riskiga.

Teavet annuse muutmise kohta nahareaktsioonide korral vt lõik 4.2.

Ülitundlikkus

Kirjanduses on teateid ülitundlikkusreaktsioonidest, sh üksikutest anafülaksia juhtudest, pärast kloormetiini ühendite lokaalset kasutamist (vt lõik 4.3 ja 4.8).

Nahavähk

Mycosis fungoides tüüpi T-rakulise lümfoomi nahale suunatud ravi on seostatud sekundaarsete nahavähkidega, kuigi kloormetiini spetsiifilist osa selles ei ole kindlaks tehtud. Patsiente tuleb jälgida ravi ajal kloormetiiniga ja pärast ravi lõpetamist nahakasvajate tekkimise suhtes.

Sekundaarne kokkupuude Ledagaga

Teistel inimestel peale patsientide tuleb vältida otsest nahakontakti Ledagaga. Sekundaarse kokkupuute riskid võivad hõlmata nahareaktsioone, limaskestade kahjustust ja nahakasvajaid. Sekundaarse kokkupuute vältimiseks tuleb järgida soovitatud pealekandmise juhiseid (vt lõik 4.2).

Abiained

Ravim sisaldab propüleenglükooli ja butüülhüdrosütolueeni, mis võivad põhjustada nahaärritust (nt kontaktdermatiiti). Lisaks on teatatud, et butüülhüdrosütolueen võib põhjustada silmade ja limaskestade ärritust.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Kasutamine fertiilses eas naistel

Ledagat ei ole soovitatav kasutada fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasedus

Kloormetiini kasutamise kohta rasedatel on andmeid piiratud hulgal.

Loomkatsed on pärast süsteemset manustamist näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3.).

Ledagat ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal.

Imetamine

Ei ole teada, kas kloormetiin eritub inimese rinnapiima.

Riski vastsündinutele/ imikutele ei saa välistada imetatava lapse lokaalse või süsteemse kloormetiiniga kokkupuute võimaluse tõttu ema naha kaudu.

Rinnaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine/jätkamise Ledagaga tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Loomadel on pärast süsteemset manustamist tõendatud kloormetiini kõrvaltoimeid isasloomade fertiilsusele (vt lõik 5.3). Tähtsus lokaalselt kloormetiini manustatavate inimeste jaoks ei ole teada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ledaga ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Randomiseeritud kontrollitud uuringus (n = 128 puutus Ledaga kokku mediaanvältusega 52 nädalat) olid kõige sagedasemad Ledaga kõrvaltoimed seotud nahaga: dermatiit (54,7%, nt nahaärritus, erüteem, lööve, urtikaaria, naha põletuse tunne, nahavalu), kihelus (20,3%), nahainfektsioonid (11,7%), nahahaavandid ja villid (6,3%) ning naha hüperpigmentatsioon (5,5%). Naha ülitundlikkusreaktsioonidest teatati 2,3% ravitud patsientidest.

Kõrvaltoimete tabel

Teatatud kõrvaltoimed Ledaga aktiivse kontrolliga naha T-rakulise *mycosis fungoides* tüüpi lümfoomiga patsientide uuringus on välja toodud allpool. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud raskuse vähenemise järjekorras.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Väga sage	Dermatiit, nahainfektsioonid, kihelus
Sage	Nahahaavandid ja villid, naha hüperpigmentatsioon
Immuunsüsteemi häired	
Sage	Ülitundlikkus

Eakad

Kontrollitud kliinilises uuringus olid 31% (79/255) uuringus osalejatest vanuses 65 aastat või vanemad. Uuritud ohutusprofiil eakatel patsientidel oli ühilduv patsientide üldpopulatsiooni ohutusprofiiliga.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Ühestki Ledaga nahal kasutamise üleannustamise juhtumist ei teatatud kliinilise arendusprogrammi ega turuletulekujärgse perioodi ajal. Üleannustamise käsitlus hõlmab kokkupuutunud piirkonna veega pesemist.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvjavastased ained, lämmastikipriidi analoogid, ATC-kood: L01AA05.

Toimemehhanism

Kloormetiin on bifunktsionaalne alküüliv aine, mis inhibeerib kiiresti prolifereruivad rakke.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Ledaga efektiivsust ja ohutust hinnati randomiseeritud mitmekeskuselises vaatlajale pimendatud aktiivse kontrolliga kliinilises mittehalvemuse uuringus (uuring 201) naha T-rakulise *mycosis fungoides* tüüpi lümfoomi IA (141), IB (115) ja IIA (4) staadiumis 260 täiskasvanud patsiendil, kes olid läbinud vähemalt ühe varasema naha ravikuuri. Varasemateks teraapiateks võisid olla lokaalsed kortikosteroidid, valgusravi, lokaalne beksaroteen ja lokaalne lämmastikipriid. Patsiendid ei pidanud enne ravi olema ravile raskesti alluvad ega ravi mitte taluvad. Patsiendid stratifitseeriti staadiumi järgi (IA võrreldes IB ja IIA-ga) ning seejärel randomiseeriti saama kas Ledagat (vastab 0,02% kloormetiin HCl-le) või võrdlusravimit (vaseliinil põhinev 0,02% kloormetiin-HCl-salv).

Uuritavat ravimit tuli lokaalselt peale kanda üks kord ööpäevas 12 kuu vältel. Nahareaktsioonide esinemisel võis annustamise peatada või jätkata väiksema sagedusega. Ledaga ööpäevane mediaankasutus oli 1,8 g. Uuringus oli maksimaalne individuaalne ööpäevane kasutamine 10,5 g geeli (st 2,1 mg kloormetiin-HCl-i).

Efektiivsuse esmane tulemusnäitaja uuringus 201 oli CAILS-skoori (*Composite Assessment of Index Lesion Severity*) ravivastuse määr. Hindamise viis läbi pimendatud vaatlaja. Ravivastust määraleti kui algse CAILSi skoori vähemalt 50% paranemist, mida kinnitas vähemalt 4 nädalat hiljem toimunud visiit. Täieliku ravivastusena määratleti kinnitatud CAILSi skoori väärtust 0. Osalist ravivastust määraleti kui algse CAILSi skoori vähemalt 50% halvenemist. Samaväärsust peeti tõestatuks, kui ravivastuse määra alumine 95% usaldusvahemiku piir (Ledaga/võrdlusravim) oli suurem või võrdne 0,75-ga. CAILSi skoori reguleeriti pigmentatsiooni skoori eemaldamisega ja kahjustuste suurenemise skaala lihtsustamisega.

Sekundaarse peamise tulemusnäitajana hinnati patsiente, kasutades SWATi (*Severity Weighted Assessment Tool*), mis põhines kõigi kahjustuste hindamisel. Vastuse kriteeriumid olid samad mis CAILSi puhul.

Efektiivsust hinnati efektiivsuse hindamise rühmas, mis hõlmas kõiki 185 patsienti, keda raviti vähemalt 6 kuud ilma suuremate kõrvalekalleteta uuringuplaanist [tabel 1], ja kogu ravikavatsuslikus populatsioonis, mis hõlmas kõiki 260 randomiseeritud patsienti.

Tabel 1. CAILSi ja SWATi kinnitatud ravivastuste määrad 12 kuuks uuringus 201 (efektiivsuse osas hinnatav rühm)

	Ravivastuste määrad (%)		Määr	95% CI
	Ledaga N = 90	Võrdlusravim N = 95		
CAILSi üldine ravivastus (CR + PR)	76,7%	58,9%	1,301	1,065...1,609
Täielik ravivastus (CR)	18,9%	14,7%		
Osaline ravivastus (PR)	57,8%	44,2%		
SWATi üldine ravivastus (CR+PR)	63,3%	55,8%	1,135	0,893...1,448
Täielik ravivastus (CR)	8,9%	4,2%		
Osaline ravivastus (PR)	54,4%	51,6%		

CAILS = Composite Assessment of Index Lesion Severity; CI = usaldusvahemik; CR = täielik ravivastus; PR = osaline ravivastus; SWAT = Severity Weighted Assessment Tool.

Ravivastuse määr ja 95% usaldusvahemik kogu ravikavatsuslikus rühmas oli 1,226 (0,974...1,552) CAILSi puhul ja 1,017 (0,783...1,321) SWATi puhul ja seetõttu samalaadne efektiivsuse hindamise rühmas nii üldise CAILSi kui ka SWATi ravivastuste puhul.

Keskmete CAILSi skooride vähenemist täheldati juba 4. nädalal, täiendavaid vähenemisi märgati ravi jätkudes.

Efektiivsuse hindamise rühmas oli CAILSi kinnitatud ravivastuse saavutanud patsientide protsent sarnane haiguse staadiumite IA (79,6%) ja IB-IIA (73,2%) vahel.

Teiste sekundaarsete tulemusnäitajate tulemused (ravivastused mõjutatud kehapiindala protsendimäärana, aeg esimese kinnitatud CAILSi ravivastuseni, esimese kinnitatud CAILSi ravivastuse vältus ja aeg haiguse progresseerumiseni) olid samalaadsed nende CAILSi ja SWATi skooride tulemustega.

Väike arv Ledagaga ravi saanud patsiente (6,3%, 8/128) kasutas lokaalseid kortikosteroide. Seetõttu ei ole Ledagaga samal ajal lokaalselt kasutatavate kortikosteroidide ohutust veel hinnatud.

Lapsed

Euroopa Raviamet ei kohusta esitama Ledagaga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alamrühmade kohta naha T-rakulise lümfoomi korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Patsientidel, kas said Ledagat uuringus 201, ei esinenud mõõdetavaid kloormetiini kontsentratsioone vereproovides, mis võeti 1, 3 ja 6 tundi pärast 1. päeval kasutamist ning esimese kuu visiidil.

Samamoodi ei esinenud patsientidel, kes said 0,04% kloormetiini geeli jätku-uuringus (uuring 202), mõõdetavaid kloormetiini kontsentratsioone ega selle laguprodukte (sinepigaasi metaboliite) vereproovides, mis võeti 1 tund pärast 1. päeval kasutamist või 2, 4 või 6 kuud pärast ravi.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kloormetiin osutus genotoksiliseks bakterite, taimede ja imetajate rakkudes. Kloormetiin oli kartsinogeenne rottide ja hiirte kartsinogeensuse uuringutes subkutaansel ning intravenoosel manustamisel.

Kloormetiini kandmine hiirte nahale annuses 15 mg/kg kuni 33 nädala vältel põhjustas nahatumoreid (lamerakulised kartsinoomid ja nahapapilloom). Teateid süsteemsete tuumorite kohta pärast kloormetiini lokaalset manustamist ei esinenud.

Intravenoosselt manustatud kloormetiin $\geq 0,25$ mg/kg ööpäevas 2 nädala vältel kahjustas isaste rottide fertiilsust. Kirjanduses ei ole loomkatsetest teateid kloormetiini mõjust emasloomade fertiilsusele.

Kloormetiin põhjustas loote väärarenguid hiirtel ja rottidel, kui seda manustati ühekordsete 1...2,5 mg/kg süstetena. Muud loomade tulemused hõlmasid embrüoletaalsust ja kasvupeetust, kui ravimit manustati ühekordse süstena.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Dietüleenglükoolmonoetüleeter
Propüleenglükool
Isopropüülalkohol
Glütserool
Piimhape
Hüdroksüpropüülselluloos
Naatriumkloriid
Ratseemiline mentool
Dinaatriumedetaat
Butüülhüdroksütolueen

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata tuub

3 aastat sügavkülmas (-15 °C kuni -25 °C).

Pärast sulatamist

60 päeva külmkapis (2 °C kuni 8 °C).

Ledaga tuleb vahetult enne kasutamist külmkapist välja võtta ja kohe pärast iga kasutuskorda tagasi külmkappi panna karbis, suletud lapsekindlasse läbipaistvasse plastkotti.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida ja transportida sügavkülmas (-15 °C kuni -25 °C).

Säilitamistingimusi pärast Ledaga sulatamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Ledaga tarnitakse valges alumiiniumist tuubis, mis on seestpoolt kaetud lakiga ja millel on alumiiniumist tihend ning valge polüpropüleenist keeratav kork. Iga tuub sisaldab 60 g geeli.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Ledaga on tsütotoksiline ravim.

Hooldajad peavad kandma Ledaga käsitsemisel nитriilkindaid. Patsiendid ja hooldajad peavad pärast Ledaga kasutamist käsi pesema.

Ledaga on alkoholi sisaldav ravim ja on süttiv. Tuleb järgida soovitatud manustamisjuhiseid (vt lõik 4.2).

Kasutamata külmutatud Ledaga tuleb ära visata 60 päeva möödudes koos kilekotiga.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmeterjal, sh kilekott ja manustamiseks kasutatud nитriilkindad, tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Iirimaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1171/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 3. märts 2017

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

Actelion Pharmaceuticals Belgium NV
Bedrijvenlaan 1
2800 Mechelen
Belgia

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt Euroopa Liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• Riski minimeerimise lisameetmed

Tähtsa väljaselgitatud riski „toksilisus limaskestadele/silmadele“ ja tähtsa potentsiaalse riski „kellegi teise peale patsiendi sekundaarne kokkupuude“ vähendamiseks ja ennetamiseks tagab müügiloa hoidja järgmiste täiendavate riski minimeerimise lisameetmete järgimise igas liikmesriigis, kus Ledagat turustatakse:

- Ledagat tuleb tarnida läbipaistvas, õhukindlalt suletavas, lastekindlas kilekotis sekundaarse kokkupuute ja saastumise vältimiseks Ledaga säilitamisel külmkapis:
 - Kilekotile peab olema trükitud täpne juhised kilekoti kasutamiseks, avamiseks ja hävitamiseks. Enne Ledaga turuletoomist peab müügiloa hoidja teksti sisu ja vormi igas liikmesriigis pädeva ametiasutusega kokku leppima.
 - Kilekotti ei tohi kasutada muuks otstarbeks ja see tuleb 60 päeva möödudes hävitada koos külmkapis hoitava kasutamata jäänud Ledaga ja tekkinud jäätmematerjaliga, sealhulgas nitriilkinnastega, vastavalt kohalikele nõuetele.
- Kõikidele patsientidele ja hooldajatele, kes eeldatavalt Ledagat manustavad ja kasutavad, tuleb väljastada koos pakendi infolehega Ledaga välispakendisse sobiva suurusega patsiendi hoiatuskaart.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ledaga 160 mikrogrammi/g geel
kloormetiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks gramm geeli sisaldab 160 mikrogrammi kloormetiini.

3. ABIAINED

Dietüleenglükoolmonoetüleeter, propüleenglükool, isopropüülalkohol, glütserool, piimhape, hüdroksüpropüülselluloos, naatriumkloriid, ratseemiline mentool, dinaatriumedetaat, butüülhüdroksütolueen.

Täpsem teave on esitatud pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Geel
60 g

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Kutaanne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline: käsitseda ettevaatusega
Süttiv: vältida tuld, leeke ja suitsetamist

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP
Visata minema 60 päeva pärast ülessulatamist: .././....

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida ja transportida sügavkülmas (–15 °C kuni –25 °C)
Pärast ülessulatamist hoida külmkapis (2 °C kuni 8 °C).
Hoidke Ledagat väliskarbis ja lapsekindlas plastkotis

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Hävitada tuub, kilekott ja nitriilkindad vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1171/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Ledaga

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

60 g TUUB

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ledaga 160 mikrogrammi/g geel
kloormetiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks gramm geeli sisaldab 160 mikrogrammi kloormetiini.

3. ABIAINED

Dietüleenglükoolmonoetüleeter, propüleenglükool, isopropüülalkohol, glütserool, piimhape, hüdroksüpropüültselluloos, naatriumkloriid, ratseemiline mentool, dinaatriumedetaat, butüülhüdroksütolueen.

Lisateavet lugege pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Geel

60 g

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Kutaanne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline

Süttiv

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

Visata minema 60 päeva pärast ülessulatamist

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida ja transportida sügavkülmas.
Pärast ülessulatamist hoida külmkapis.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Hävitada tuub, kilekott ja nitriilkindad vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1171/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)****17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

Patsiendi hoiatuskaart

1. väli

Patsiendi ja hooldaja juhised

LEDAGA® 160 mikrogrammi/g
geel
kloormetiin

2. väli

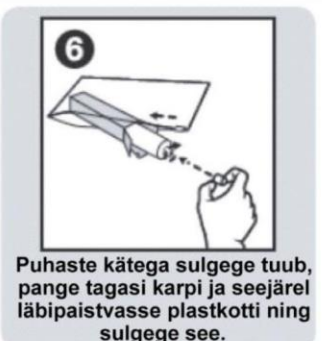
Kui teised inimesed peale patsientide saavad otsese nahakontakti LEDAGaga, peske rohke veega ja võtke ühendust arstiga. LEDAGaga koos tarnitud läbipaistev suletav plastkott, mis ennetab teisest kokkupuudet ja saastumist, on lapsekindel. Ärge visake ühtegi ravimit või pealekandmisel kasutatud nitrilkindaid minema ja pidage nõu apteekriga.



3. väli



4. väli



B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Ledaga 160 mikrogrammi/g geel kloormetiin

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Ledaga ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Ledaga kasutamist
3. Kuidas Ledagat kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Ledagat säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Ledaga ja milleks seda kasutatakse

Ledaga sisaldab toimeainena kloormetiini. Seda kasvjavastast ravimit kasutatakse naha T-rakulise *mycosis fungoides* tüüpi lümfoomi raviks.

Naha T-rakulise *mycosis fungoides* tüüpi lümfoom on seisund, milles keha teatud immuunsüsteemi rakud, T-lümfotsüüdid, muutuvad kantserogeenseks ja mõjutavad nahka. Kloormetiin on kasvjavastase ravimi tüüp, mida nimetatakse „alküülivaks aineks“. See kinnitub jagunevate rakkude (nagu kasvajakud) DNA külge, peatades nende jagunemise ja kasvu.

Ledagat kasutatakse ainult täiskasvanutel.

2. Mida on vaja teada enne Ledaga kasutamist

Ärge kasutage Ledagat

- kui olete kloormetiini või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Ledaga kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

- Kokkupuutumist silmadega tuleb vältida. Ärge kandke ravimit silmade lähedale, ninasõõrmetesse, kõrva sisse ega huulte.
- Kui Ledaga satub silma, võib see põhjustada valu, põletustunnet, turset, valgustundlikkust ja ähmast nägemist. Samuti võib see põhjustada pimesust ja raskekujulist püsivat silmade vigastust. Kui Ledaga satub silma, loputage silmi kohe vähemalt 15 minutit suure koguse veega, lahusega „0,9% naatriumkloriidi lahus“ või silmade loputuslahusega ja pöörduge esimesel võimalusel abi saamiseks arsti poole (sh silmaarsti poole).
- Kui see ravim satub suhu või ninna, võib see põhjustada valu, punetust ja haavandeid, mis võivad olla raskekujulised. Loputage vastavat piirkonda kohe vähemalt 15 minutit suure koguse veega ja pöörduge esimesel võimalusel abi saamiseks arsti poole.

- See ravim võib põhjustada nahareaktsioone, nt nahapõletikku (punetust ja turset), sügelust, villoid, haavandeid ja nahainfektsioone (vt lõik 4). Nahapõletiku risk on suurem, kui te kannate Ledagat oma näole, genitaalide piirkonda, pära- või nahavoltidele.
- Rääkige oma arstile, kui teil on kunagi esinenud allergiline reaktsioon kloormetiinile. Kui teil esinevad Ledaga vastu allergilised reaktsioonid, võtke ühendust oma arstiga või otsige kohe meditsiinilist abi (vt lõik 4).
- Nahakasvajatest (naharakkude ebanormaalne kasvamine) on teatatud pärast kloormetiini nahale kandmist, kuigi ei ole teada, kas kloormetiin seda põhjustab. Teie arst aitab teie nahka kontrollida nahakasvajate suhtes teie ravi ajal Ledagaga ja selle järel. Öelge oma arstile, kui teie nahale tekib uusi kahjustatud piirkondi või haavandeid.
- Teistel inimestel peale patsientide, näiteks hooldajatel, tuleb vältida otsesest nahakontakti Ledagaga. Otsese nahakontakti riskid hõlmavad nahapõletikku (dermatiit), silmade, suu või nina kahjustust ja nahakasvajaid. Hooldajad, kes juhuslikult puutuvad Ledagaga kokku, peavad haaratud piirkonda kohe pesema vähemalt 15 minutit. Eemaldage ja peske kõik saastunud riided. Pöörduge kohe arsti poole, kui Ledaga satub teie silmadesse, suhu või ninna.

Lapsed ja noorukid

Ärge andke seda ravimit lastele ja alla 18-aastastele noorukitele, sest selle vanuserühma jaoks ei ole ohutust ja efektiivsust kindlaks määratud.

Muud ravimid ja Ledaga

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate, või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Kloormetiini kasutamise kogemus rasedatel on vähene. Seetõttu ei ole selle ravimi kasutamine soovitatav raseduse ajal ja fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Ei ole teada, kas Ledaga satub rinnapiima, ja võib olla risk, et imetatav imik puutub Ledagaga kokku ema naha kaudu. Seetõttu ei ole soovitatav selle ravimi kasutamise ajal imetada. Te peaksite enne imetamist rääkima oma arstiga, et otsustada, kas on parem imetada või kasutada Ledagat.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ravimilt ei eeldata mingit mõju teie autojuhtimise või masinatega töötamise võimele.

Ledaga sisaldab propüleenglükooli ja butüülhüdrosütolueeni.

Propüleenglükool ja butüülhüdrosütolueen võivad põhjustada ka nahaärritust. Lisaks on teatatud, et butüülhüdrosütolueen võib põhjustada silmade ja limaskestade (nt suu ja nina) ärritust.

3. Kuidas Ledagat kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Ledaga on ette nähtud ainult nahal kasutamiseks.

Soovitatav annus on õhuke kiht haaratud piirkonnale üks kord ööpäevas. Annus on eakatele patsientidele (65 aasta vanustele) sama mis noorematele täiskasvanud patsientidele vanuses 18 aastat ja vanemad.

Teie arst võib ravi peatada, kui teil tekib raskekujuline nahapõletik (st punetus ja turse), villid ja haavandid. Teie arst võib ravi uuesti alustada pärast sümptomite paranemist.

Kasutusjuhend

- Kasutage Ledagat alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud.
- Hooldajad peavad seda ravimit patsientidele peale kandes kasutama ühekordseid nitrilkindaid (see on spetsiaalne kinnaste tüüp; küsimuste korral pidage nõu oma arsti või apteekriga).
- Eemaldage tuubilt kork vahetult enne kasutamist. Kasutage kaitsekihi läbistamiseks korki.
- Kandke Ledaga peale kohe või 30 minuti jooksul pärast külmkapist välja võtmist.
- Kandke õhuke kiht ravimit täiesti kuivale nahale vähemalt 4 tundi enne või 30 minutit pärast duši all käimist või pesemist.
- Kandke Ledagat kahjustatud nahapiirkondadele. Kui Ledagat satub mittekahjustatud nahapiirkondadele, peske kokkupuutunud ala seebi ja veega.
- Pealekandmise järel laske piirkonnal kuivada 5 kuni 10 minutit enne riietumist.
- Geeli nahale kandvad patsiendid peavad pesema oma käsi seebi ja veega kohe pärast kasutamist.
- Geeli peale kandvad hooldajad peavad eemaldama kindad (keerama kindad eemaldamise ajal pahupidi, et vältida kokkupuutumist Ledagaga) ja seejärel pesema käsi hoolikalt seebi ja veega.
- Ledagat tarnitakse lastekindlas, läbipaistvas, õhukindlalt suletavas kilekotis. Kui see nii ei ole, küsige selle kohta apteekrilt.
- Asetage Ledaga puhaste kätega tagasi karpi ja karp läbipaistvasse, suletavasse plastkotti. Pange see tagasi külmkappi kohe pärast igat kasutuskorda.
- Ärge katke ravitud piirkonda õhu- või veekindlate haavasidemetega pärast selle ravimi pealekandmist.
- Kuni Ledaga on nahal ära kuivanud, vältige kokkupuudet lahtise leegiga või põlema süüdatud sigaretiga. Ledaga sisaldab alkoholi ja seda peetakse seetõttu süttivaks.
- Ärge kasutage nahal pehmendajaid ega muid nahatooteid (sh nahale kantavaid ravimeid) 2 tundi enne või 2 tundi pärast igapäevast Ledaga pealekandmist.
- Hoidke eemal lastest ja toidust, hoides Ledagat selle karbis ja kilekotis.

Kui te kasutate Ledagat rohkem kui ette nähtud

Ärge kasutage Ledagat rohkem kui üks kord ööpäevas. Kui te kasutate rohkem kui soovitatud, rääkige oma arstiga.

Kui te unustate Ledagat kasutada

Ärge kasutage kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral peale kandmata. Kandke oma järgmine annus nahale, kui selleks on aeg.

Kui te lõpetate Ledaga kasutamise

Teie arst määrab, kui kaua te peate Ledagat kasutama ja millal ravi võib peatada. Ärge lõpetage oma ravimi kasutamist enne, kui teie arst seda teile soovitab.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

LÕPETAGE Ledaga kasutamine ja rääkige **kohe** oma arstiga, kui kogete allergilisi reaktsioone (ülitundlikkust).

Need reaktsioonid võivad hõlmata mõningaid või kõiki järgnevaid sümptomeid:

- huulte, näo, kurgu või keele turse;
- lööve;
- hingamisraskused.

Muud kõrvaltoimed võivad hõlmata

Teavitage kohe oma arsti või apteekrit, kui te märkate mõnda allpool välja toodud järgmistest sümptomitest.

Väga sagedad kõrvaltoimed ravitaval piirkonnal (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- nahapõletik,
- nahainfektsioonid,
- sügelus (ld *pruritus*).

Sagedad kõrvaltoimed ravitaval piirkonnal (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- nahahaavandid,
- villid,
- naha tumenemine.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Ledagat säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud tuubi sildil ja karbil pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida ja transportida külmas (+2 °C kuni +8 °C), tagades, et tuub on alati karbis selle lapsekindlas läbipaistvas suletavas plastkotis.

Ärge kasutage avatud ega avamata Ledaga tuubi 60 päeva pärast külmkapis hoidmist.

Küsi oma apteekrilt, kuidas visata ära nitriilkindad, kilekott ning ravim, mida te enam ei kasuta. Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Ledaga sisaldab

- Toimeaine on kloormetiin. Üks gramm geeli sisaldab 160 mikrogrammi kloormetiini.
- Teised koostisosad on: dietüleenglükoolmonoetüleeter, propüleenglükool, isopropüülalkohol, glütserool, piimhape, hüdroksüpropüültselluloos, naatriumkloriid, ratseemiline mentool, dinaatriumedetaat ja butüülhüdroksütolueen.
Vt lõigu 2 lõppu lisateabeks propüleenglükooli ja butüülhüdroksütolueeni kohta.

Kuidas Ledaga välja näeb ja pakendi sisu

Ledaga on selge värvitu geel.

Üks alumiiniumist tuub sisaldab 60 grammi geeli ja on valge keeratava korgiga.

Müügiloa hoidja

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Iirimaa

Tootja

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

Actelion Pharmaceuticals Belgium NV
Bedrijvenlaan 1
2800 Mechelen
Belgia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.