

**PRILOG I.**

**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## 1. NAZIV LIJEKA

Ledaga 160 mikrograma/g gel

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan gram gela sadrži klormetinklorid što odgovara 160 mikrograma klormetina.

### Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna tuba sadrži 10,5 grama propilenglikola i 6 mikrograma butilhidroksitoluena.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Gel.

Proziran, bezbojan gel.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Ledaga je indicirana za topikalno liječenje kožnog T-staničnog limfoma tipa *mycosis fungoides* (CTCL (od engl. *cutaneous T-cell lymphoma*) tipa MF) u odraslih bolesnika (vidjeti dio 5.1).

### 4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje gelom Ledaga treba započeti liječnik s odgovarajućim iskustvom.

#### Doziranje

Jednom dnevno na zahvaćena područja kože treba nanijeti tanak sloj gela Ledaga.

Liječenje gelom Ledaga treba prekinuti ako se pojave ulceracije ili plikovi na koži bilo kojeg stupnja, ili ako dođe do pojave umjereno teškog ili teškog dermatitisa (npr. značajnog crvenila kože s edemom). Nakon poboljšanja može se ponovno započeti liječenje gelom Ledaga, ali sa smanjenom učestalošću, jednom svaka 3 dana. Ako se ponovno uvođenje liječenja dobro podnosi tijekom najmanje jednog tjedna, učestalost primjene može se povećati na svaki drugi dan tijekom najmanje jednog tjedna, a zatim se može prijeći na primjenu jednom dnevno ako se dobro podnosi.

#### *Stariji*

Preporuka za doziranje u starijih bolesnika ( $\geq 65$  godina starosti) ista je kao i za mlađe odrasle bolesnike (vidjeti dio 4.8).

#### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost gela Ledaga u djece u dobi od 0 do 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

## Način primjene

Gel Ledaga namijenjen je za topikalnu primjenu na koži.

Pri nanošenju gela Ledaga bolesnici ili njegovatelji moraju se držati sljedećih uputa:

- Odmah nakon rukovanja ili nanošenja gela Ledaga bolesnici moraju temeljito oprati ruke sapunom i vodom. Gel Ledaga nanosi se na zahvaćena područja kože. U slučaju da su gelu Ledaga izložena područja kože koja nisu zahvaćena, bolesnici moraju oprati ta izložena područja sapunom i vodom.
- Njegovatelji moraju nositi jednokratne nitrilne rukavice za vrijeme nanošenja gela Ledaga bolesnicima. Njegovatelji moraju pažljivo skidati rukavice (izvrćući ih na naopaku stranu tijekom skidanja kako bi se izbjegao kontakt s gelom Ledaga) i temeljito oprati ruke sapunom i vodom nakon skidanja rukavica. Ako dođe do nehotične izloženosti kože gelu Ledaga, njegovatelji moraju odmah temeljito ispirati izložena područja sapunom i vodom tijekom najmanje 15 minuta. Kontaminiranu odjeću treba skinuti i oprati.
- Otvor tube pokriven je sigurnosnom pokrovnom folijom. Za bušenje pokrovne folije treba upotrijebiti zatvarač. Tubu se ne smije koristiti, već je potrebno obratiti se ljekarniku ako pokrovna folija nedostaje, probušena je ili odignuta.
- Gel Ledaga treba nanijeti odmah ili unutar 30 minuta nakon vađenja iz hladnjaka. Nakon svake upotrebe tubu treba odmah vratiti u hladnjak. Za čuvanje u hladnjaku tubu treba čistim rukama vratiti u originalnu kutiju, a kutiju spremiti u isporučenu prozirnu plastičnu vrećicu sa zatvaračem.
- Gel Ledaga treba primijeniti na potpuno suhu kožu najmanje 4 sata prije ili 30 minuta nakon tuširanja ili pranja. Prije prekrivanja odjećom bolesnik treba ostaviti namazana područja da se osuše tijekom 5 do 10 minuta nakon nanošenja. Okluzivni se zavoji (nepropusni za zrak ili vodu) ne smiju koristiti na područjima kože na koja je nanesen gel Ledaga.
- Emolijensi (hidratantna sredstva) ili drugi topikalni proizvodi mogu se primijeniti na liječena područja 2 sata prije ili 2 sata poslije nanošenja gela Ledaga.
- Dok se gel Ledaga ne osuši, mora se izbjegavati vatra, plamen i pušenje.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na klometin ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### Izloženost sluznice ili oka

Kontakt sa sluznicama, osobito sluznicom očiju, mora se izbjegavati. Izloženost sluznica, kao što su sluznica usne ili nosne šupljine, uzrokuje bol, crvenilo i ulceracije koje mogu biti teške. Izloženost očiju klometinu uzrokuje bol, opekline, upalu, fotofobiju i zamagljen vid. Može doći do teške ireverzibilne ozljede prednjeg dijela oka i sljepoće.

Bolesnike treba savjetovati da u slučaju izloženosti bilo koje sluznice:

- odmah počnu s ispiranjem velikim količinama vode (ili 9 mg/ml (0,9 %) otopine natrijeva klorida za injekciju, odnosno uravnotežene otopine soli za ispiranje oka, u slučaju izloženosti oka) tijekom najmanje 15 minuta te da
- odmah potraže liječničku pomoć (uključujući konzultaciju s oftalmologom u slučaju izloženosti oka).

#### Lokalne kožne reakcije

U bolesnika za vrijeme liječenja treba utvrditi postoje li kožne reakcije kao što su dermatitis (npr. crvenilo, oticanje, upala), pruritus, plikovi, ulceracija i infekcije kože. Koža lica, genitalija, analnog

područja te intertriginoznih područja pod povećanim je rizikom od nastanka kožnih reakcija na topikalnu primjenu klormetina.

Za informacije o promjeni doze u slučaju kožnih reakcija vidjeti dio 4.2.

### Preosjetljivost

U literaturi su opisane reakcije preosjetljivosti nakon primjene topikalnih oblika klormetina, uključujući izolirane slučajeve anafilaksije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.8).

### Rak kože

Lijekovi za CTCL tipa MF koji se nanose na kožu povezani su s nastankom sekundarnog raka kože, iako nije ustanovljen specifičan doprinos klormetina njihovom nastanku. Bolesnike treba pratiti zbog mogućnosti nastanka raka kože tijekom i nakon prekida liječenja klormetinom.

### Sekundarna izloženost gelu Ledaga

U osoba koje nisu oboljele treba izbjegavati izravan kontakt kože s gelom Ledaga. Rizici pri sekundarnoj izloženosti uključuju kožne reakcije, ozljedu sluznica i rak kože. Kako bi se izbjegla sekundarna izloženost, potrebno je pridržavati se preporučenih uputa za primjenu (vidjeti dio 4.2).

### Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži propilenglikol i butilhidroksitoluen.

Propilenglikol može nadražiti kožu.

Butilhidroksitoluen može uzrokovati lokalne kožne reakcije (npr. kontaktni dermatitis) ili nadražiti oči i sluznice.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Žene reproduktivne dobi

Ne preporučuje se koristiti lijek Ledaga u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

### Trudnoća

Podaci o primjeni klormetina u trudnica su ograničeni.

Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost nakon sistemske primjene (vidjeti dio 5.3).

Ne preporučuje se koristiti lijek Ledaga tijekom trudnoće.

### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se klormetin u majčino mlijeko.

Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče zbog mogućnosti topikalne ili sistemske izloženosti dojenčeta klormetinu putem kontakta s majčinom kožom.

Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje lijekom Ledaga, uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za majku koja doji.

### Plodnost

U životinja su zapaženi štetni učinci klormetina na plodnost mužjaka nakon sistemske primjene (vidjeti dio 5.3). Značaj te činjenice za ljude koji klormetin primjenjuju topikalno nije poznat.

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Ledaga ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

## **4.8 Nuspojave**

### Sažetak sigurnosnog profila

U randomiziranom kontroliranom ispitivanju (n=128 izloženih gelu Ledaga s medijanom trajanja izloženosti 52 tjedna) najučestalije nuspojave primjene gela Ledaga bile su povezane s kožom: dermatitis (54,7 %; npr. nadražnost kože, eritem, osip, urtikarija, osjećaj pečenja kože, bolnost kože), pruritus (20,3 %), infekcije kože (11,7 %), ulceracije i plikovi na koži (6,3 %) te hiperpigmentacija kože (5,5 %). Kutane reakcije preosjetljivosti zabilježene su u 2,3 % liječenih bolesnika.

### Tablični popis nuspojava

Niže su prikazane nuspojave zabilježene u bolesnika s CTCL-om tipa MF uslijed primjene gela Ledaga u aktivno kontroliranom ispitivanju. Učestalosti su definirane na sljedeći način: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane slijedom prema sve manjoj ozbiljnosti.

<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>	
Često	preosjetljivost
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	
Vrlo često	dermatitis, infekcije kože, pruritus
Često	ulceracije i plikovi na koži, hiperpigmentacija kože

### Starija populacija

U kontroliranom kliničkom ispitivanju, 31 % (79/255) ispitivane populacije bilo je u dobi od 65 godina ili starije. Sigurnosni profil uočen u starijih bolesnika odgovarao je onom u ukupnoj populaciji bolesnika.

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

## **4.9 Predoziranje**

Niti tijekom kliničkog razvojnog programa niti nakon stavljanja lijeka na tržište nisu zabilježeni slučajevi predoziranja nakon primjene gela Ledaga na koži. Liječenje predoziranja treba se sastojati od pranja izloženog područja vodom.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastični lijekovi, analozi dušikovog plikavca, ATK oznaka: L01AA05.

#### Mehanizam djelovanja

Klormetin je bifunkcionalni alkilirajući agens koji inhibira brzo proliferirajuće stanice.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost i sigurnost gela Ledaga bile su procijenjene u randomiziranom, multicentričnom, aktivno kontroliranom kliničkom ispitivanju neinferiornosti u kojem ispitivač nije znao koji lijek bolesnici primaju (Ispitivanje 201) na 260 odraslih bolesnika sa stadijima IA (141), IB (115) i IIA (4) bolesti CTCL tipa MF koji su prethodno primali najmanje jednu vrstu liječenja na koži. Prethodno primljeno liječenje koje je omogućavalo uključivanje u ispitivanje obuhvaćalo je topikalne kortikosteroide, fototerapiju, topikalni beksaroten i topikalni dušikov plikavac. Uvjet nije bio da je bolest refrakтерна ili da bolesnici ne podnose prethodna liječenja. Bolesnici su bili podijeljeni u skupine na temelju stadija (IA naspram IB i IIA), a zatim randomizirani kako bi primali ili gel Ledaga (odgovara 0,02 % klormetina HCl) ili lijek za usporedbu (0,02 % klormetin HCl mast na bazi petroleja).

Ispitivani lijek trebao se nanositi topikalno, jednom dnevno, tijekom 12 mjeseci. U slučaju kožnih reakcija primjena se mogla prekinuti ili nastaviti smanjenom učestalošću. Medijan dnevne potrošnje gela Ledaga iznosio je 1,8 g. Najveća individualna dnevna potrošnja u ispitivanju bila je 10,5 g gela (tj. 2,1 mg klormetina HCl).

Primarna mjera ishoda djelotvornosti u Ispitivanju 201 bila je stopa odgovora prema kompozitnoj procjeni indeksa težine lezija CAILS (od engl. *Composite Assessment of Index Lesion Severity*). Procjenu je izvršio ispitivač koji nije znao koji lijek bolesnici primaju. Odgovor je definiran kao poboljšanje za najmanje 50 % u odnosu na početni rezultat CAILS, potvrđeno i na sljedećem posjetu najmanje 4 tjedna kasnije. Potpuni odgovor definiran je kao potvrđen rezultat CAILS jednak 0. Djelomični odgovor definiran je kao smanjenje rezultata CAILS od početnog za najmanje 50 %. Smatralo se da je neinferiornost dokazana ako je donja granica 95 %-tnog intervala pouzdanosti za omjer stopa odgovora (Ledaga/lijek za usporedbu) bila veća ili jednaka 0,75. Rezultat CAILS prilagođen je izostavljanjem bodovanja pigmentacije i pojednostavljenjem ljestvice za bodovanje elevacije plakova.

Kao glavna sekundarna mjera ishoda učinjena je i procjena bolesnika prema ljestvici za procjenu zahvaćenosti kože i težine lezija SWAT (od engl. *Severity Weighted Assessment Tool*) koja se temelji na procjeni svih lezija. Kriteriji odgovora bili su isti kao i za CAILS.

Djelotvornost je procijenjena u populaciji dostupnoj za procjenu djelotvornosti (EE populacija, od engl. *Efficacy Evaluable*) koja je obuhvatila svih 185 bolesnika koji su liječeni tijekom najmanje 6 mjeseci bez većih odstupanja od protokola [Tablica 1] i u populaciji koju se namjeravalo liječiti (ITT populacija, od engl. *Intent-To-Treat*), a koja je obuhvatila svih 260 randomiziranih bolesnika.

**Tablica 1 Stope odgovora potvrđene rezultatima CAILS i SWAT nakon 12 mjeseci u ispitivanju 201 (EE populacija)**

	Stope odgovora (%)		Omjer	95 % CI
	Ledaga N=90	Lijek za usporedbu N=95		
<b>Ukupni odgovor prema CAILS (CR+PR)</b>	<b>76,7 %</b>	<b>58,9 %</b>	<b>1,301</b>	<b>1,065–1,609</b>
Potpuni odgovor (CR)	18,9 %	14,7 %		
Djelomični odgovor (PR)	57,8 %	44,2 %		
<b>Ukupni odgovor prema SWAT (CR+PR)</b>	<b>63,3 %</b>	<b>55,8 %</b>	<b>1,135</b>	<b>0,893-1,448</b>
Potpuni odgovor (CR)	8,9 %	4,2 %		
Djelomični odgovor (PR)	54,4 %	51,6 %		

CAILS = kompozitna procjena indeksa težine lezija (od engl. *Composite Assessment of Index Lesion Severity*); CI = interval pouzdanosti; CR = potpuni odgovor; PR = djelomični odgovor; SWAT = ljestvica za procjenu zahvaćenosti kože i težine lezija (od engl. *Severity Weighted Assessment Tool*).

Omjer odgovora i 95 %-tni interval pouzdanosti u ITT populaciji iznosio je 1,226 (0,974–1,552) za CAILS i 1,017 (0,783–1,321) za SWAT te je tako konzistentan s onim u EE populaciji za oba ukupna odgovora, CAILS i SWAT.

Smanjenja srednjih vrijednosti rezultata CAILS uočena su već nakon 4 tjedna, s daljnjim smanjenjima tijekom nastavka liječenja.

U EE populaciji je postotak bolesnika koji su postigli potvrđen odgovor prema CAILS bio sličan za stadije IA (79,6 %) i IB–IIA (73,2 %).

Rezultati drugih sekundarnih mjera ishoda (odgovor u postotku zahvaćene površine tijela, vrijeme do prvog potvrđenog odgovora CAILS, trajanje prvog potvrđenog odgovora CAILS i vrijeme do progresije bolesti) bili su u skladu s onima za CAILS i SWAT.

Mali broj ispitanika (6,3 %, 8/128) liječenih gelom Ledaga koristio je topikalne kortikosteroide. Zbog toga sigurnost istodobne primjene gela Ledaga i topikalnih kortikosteroida još nije ustanovljena.

### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Ledaga u svim podskupinama pedijatrijske populacije za kožni T-stanični limfom (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

Bolesnici koji su u Ispitivanju 201 primjenjivali gel Ledaga nisu imali mjerljive koncentracije klormetina u krvi uzetoj 1, 3 i 6 sati nakon nanošenja prvog dana primjene niti pri prvom mjesečnom posjetu.

Slično tome, bolesnici koji su primali gel s 0,04 % klormetina tijekom ispitivanja praćenja (Ispitivanje 202) nisu imali mjerljive koncentracije klormetina niti njegovog produkta razgradnje (2-kloroetil-etil-sulfida) u krvi uzetoj 1 sat nakon primjene prvog dana niti nakon 2, 4 ili 6 mjeseci liječenja.

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Klormetin se pokazao genotoksičnim u bakterijskim, biljnim i stanicama sisavaca. Klormetin se pokazao kancerogenim nakon supkutane i intravenske primjene u ispitivanju kancerogenog potencijala u štakora i miševa.

Primjena klormetina na koži miša u dozi od 15 mg/kg tijekom najviše 33 tjedna imala je za posljedicu nastanak kožnih tumora (planocelularnih karcinoma i papiloma). Nije bilo izvještaja o pojavi sistemskih tumora nakon topikalne primjene klormetina.

Intravenski primijenjen klormetin u dozi  $\geq 0,25$  mg/kg jednom svaka 2 tjedna tijekom 24 tjedna, uzrokovao je oštećenje plodnosti mužjaka štakora. U literaturi nema izvještaja o ispitivanjima utjecaja klormetina na plodnost ženki životinja.

Klormetin je pri jednokratnom davanju injekcije u dozi od 1–2,5 mg/kg uzrokovao fetalne malformacije u miševa i štakora. Ostali nalazi u životinja uključivali su smrt embrija i usporavanje rasta pri jednokratnoj primjeni injekcijom.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

dietilenglikolmonoeter  
propilenglikol (E 1520)  
izopropilni alkohol  
glicerol (E 422)  
laktatna kiselina (E 270)  
hidroksipropilceluloza (E 463)  
natrijev klorid  
mentol racemični  
dinatrijev edetat  
butilhidroksitoluen (E 321)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

#### Zamrznuta tuba

5 godine u zamrzivaču (-15 °C do -25 °C).

#### Nakon odmrzavanja

60 dana u hladnjaku (+2 °C do +8 °C).

Gel Ledaga treba izvaditi iz hladnjaka neposredno prije primjene i vratiti ga u hladnjak odmah nakon svake primjene u pripadajuću kutiju u prozirnoj plastičnoj vrećici sa zatvaračem, sigurnoj za djecu.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

#### Neotvorena tuba

Čuvati i prevoziti zamrznuto (-15 °C do -25 °C) ili u hladnjaku (+2 °C do +8 °C).

#### Nakon odmrzavanja

Čuvati i prevoziti u hladnjaku (+2 °C do +8 °C).

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Ledaga se isporučuje u bijeloj aluminijskoj tubi koja je lakirana iznutra i ima aluminijski pokrov i bijeli polipropilenski zatvarač s navojem. Jedna tuba sadrži 60 g gela.



## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Ledaga je citotoksičan lijek.

Njegovatelji moraju nositi nitrilne rukavice kada rukuju gelom Ledaga. Bolesnici i njegovatelji moraju oprati ruke nakon rukovanja gelom Ledaga.

Ledaga je lijek na bazi alkohola i zapaljiv je. Treba se pridržavati preporučenih uputa za nanošenje (vidjeti dio 4.2).

Neiskorišten gel Ledaga čuvan u hladnjaku treba baciti nakon 60 dana, zajedno s plastičnom vrećicom.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal, uključujući plastičnu vrećicu i nitrilne rukavice korištene za nanošenje, moraju se zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Damastown  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Irska

## **8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/16/1171/001

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 3. ožujka 2017.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 07. siječnja 2022.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Damastown  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Irska

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na recept.

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Kako bi se umanjio i spriječio važan identificirani rizik “toksičnost za sluznice/oči” te važan potencijalni rizik “sekundarna izloženost drugih osoba osim bolesnika”, nositelj odobrenja će osigurati da se u svakoj državi članici u kojoj će Ledaga biti stavljena tržište, ispune sljedeće dodatne mjere minimizacije rizika:

- Ledaga treba biti isporučena u prozirnoj, plastičnoj vrećici sa zatvaračem, sigurnoj za djecu kako bi se spriječila sekundarna izloženost i kontaminacija kada se Ledaga čuva u hladnjaku:
  - Upute o tome kako točno upotrijebiti, otvoriti i zbrinuti plastičnu vrećicu trebaju biti otisnute na plastičnoj vrećici. Prije puštanja u promet gela Ledaga u svakoj državi članici, nositelj odobrenja mora se usuglasiti s nacionalnim nadležnim tijelom oko sadržaja i formata teksta.
  - Plastičnu se vrećicu ne smije upotrijebiti ni u koje druge svrhe i vrećica se mora baciti nakon 60 dana, zajedno s neupotrijebljenim gelom Ledaga čuvanim u hladnjaku i bilo

kojim otpadnim materijalom uključujući nitrilne rukavice, u skladu s nacionalnim propisima.

- Karticu s upozorenjima za bolesnika, veličine koja omogućava da bude uključena u vanjsko pakiranje gela Ledaga, zajedno s uputom o lijeku, dobit će svi bolesnici i njegovatelji za koje se pretpostavlja da će primjenjivati i upotrebljavati gel Ledaga.

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Ledaga 160 mikrograma/g gel  
klometin

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedan gram gela sadrži 160 mikrograma klometina.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Dietilenglikolmonoetileter, propilenglikol, izopropilni alkohol, glicerol, laktatna kiselina, hidroksipropilceluloza, natrijev klorid, mentol racemični, dinatrijev edetat, butilhidroksitoluen.

Za dodatne informacije pogledajte uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Gel  
60 g

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Topikalna primjena.  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

Citotoksično: rukovati uz oprez  
Zapaljivo: izbjegavati vatru, plamen i pušenje

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP  
Baciti 60 dana nakon odmrzavanja, EXP: ../../....

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Neotvorena tuba: Čuvati i prevoziti zamrznuto (-15 °C do -25 °C) ili u hladnjaku (+2 °C do +8 °C).  
Nakon odmrzavanja: Čuvati i prevoziti u hladnjaku (+2 °C do +8 °C). Ne smije se ponovno zamrzavati.  
Gel Ledaga držati u pripadajućoj kutiji u plastičnoj vrećici sigurnoj za djecu.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Tabu, plastičnu vrećicu i nitrilne rukavice zbrinite sukladno nacionalnim propisima.

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Damastown  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Irska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/16/1171/001

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Ledaga

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN



**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTANJEM PAKIRANJU**

**TUBA 60 g**

**1. NAZIV LIJEKA**

Ledaga 160 mikrograma/g gel  
klormetin

**2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedan gram gela sadrži 160 mikrograma klormetina.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Dietilenglikolmonoetileter, propilenglikol, izopropilni alkohol, glicerol, laktatna kiselina, hidroksipropilceluloza, natrijev klorid, mentol racemični, dinatrijev edetat, butilhidroksitoluen.  
Za dodatne informacije pogledajte uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Gel  
60 g

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Topikalna primjena.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

Citotoksično  
Zapaljivo

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP  
Baciti 60 dana nakon odmrzavanja

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Neotvorena tuba: Čuvati i prevoziti zamrznuto ili u hladnjaku.

Nakon odmrzavanja: Čuvati i prevoziti u hladnjaku.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Tabu, plastičnu vrećicu i nitrilne rukavice zbrinite sukladno nacionalnim propisima.

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.

Damastown

Mulhuddart

Dublin 15

Irska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/16/1171/001

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU****17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD****18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

## Kartica s upozorenjima za bolesnika

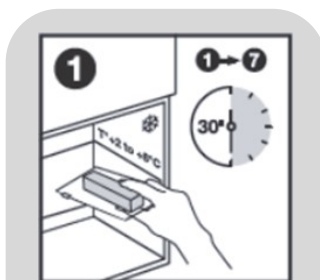
### Okvir 1

#### Upute za bolesnika i njegovatelja

LEDAGA 160 mikrograma/g  
gel  
klormetin

### Okvir 2

U slučaju izravnog doticaja kože s gelom LEDAGA u osoba koje nisu oboljele, kožu je tijekom 15 minuta potrebno obilno ispirati vodom i sapunom. Skinite i operite onečišćenu odjeću te se obratite liječniku. Ako u bolesnika područja kože koja nisu zahvaćena bolešću dođu u doticaj s gelom, moraju se oprati vodom i sapunom. Prozirna plastična vrećica sa zatvaračem, isporučena zajedno s gelom LEDAGA, namijenjena je sprječavanju sekundarne izloženosti i kontaminacije i sigurna je za djecu. Nemojte baciti lijek kao ni nitrilne rukavice korištene za nanošenje lijeka, nego se obratite ljekarniku za savjet.



Nanesite gel LEDAGA odmah ili unutar 30 min nakon vadenja iz hladnjaka.



Otvorite plastičnu vrećicu, izvadite gel LEDAGA iz kutije i otvorite tubu. Prije prve upotrebe, upotrijebite zatvarač kako biste probušili zaštitni pokrov. Nemojte upotrijebiti gel ako je zaštitni pokrov oštećen ili ako nedostaje.

### Okvir 3



Nanesite tanki sloj gela na potpuno suhu kožu najmanje 4 sata prije ili 30 minuta poslije tuširanja ili pranja.

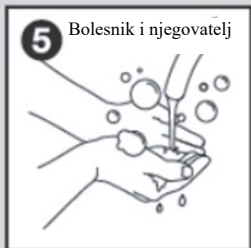


Prije nanošenja tankog sloja na potpuno suhu kožu, njegovatelj mora staviti jednokratne nitrilne rukavice (radi zaštite). Nakon primjene, skinite rukavice i izvrtite ih na unutrašnju stranu kako bi se izbjegao doticaj s gelom LEDAGA.

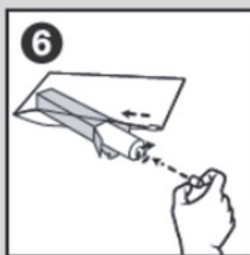


Ostavite da se gel osuši (5-10 min) prije nego što kožu prekrijete odjećom. Liječeno područje nemojte pokrivati zavojem nepropusnim za zrak ili vodu. Gel LEDAGA je zapaljiv. Izbjegavajte kontakt s otvorenim plamenom ili zapaljenom cigaretom dok se gel ne osuši. Ne nanosite druge proizvode za kožu 2 sata prije i poslije primjene gela.

## Okvir 4



Odmah nakon nanošenja gela operite ruke vodom i sapunom.



Čistim rukama zatvorite tubu, vratite je u kutiju te zajedno s kutijom u prozirnu plastičnu vrećicu sa zatvaračem, koju zatim zatvorite.



Vratite prozirnu plastičnu vrećicu sa zatvaračem u hladnjak. Čuvajte izvan dohvata djece.

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

### Ledaga 160 mikrograma/g gel klormetin

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Ledaga i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati gel Ledaga
3. Kako primjenjivati gel Ledaga
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati gel Ledaga
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### 1. Što je Ledaga i za što se koristi

Ledaga sadrži djelatnu tvar klormetin. To je lijek protiv raka koji se koristi na koži za liječenje kožnog T-staničnog limfoma tipa *mycosis fungoides* (CTCL (od engl. *cutaneous T-cell lymphoma*) tipa MF).

CTCL tipa MF stanje je u kojem određene stanice imunosnog sustava tijela koje se nazivaju T-limfociti postanu kancerogene i zahvate kožu. Klormetin je vrsta lijeka protiv raka koja se naziva 'alkilirajući agens'. On se veže za DNA stanica koje se dijele, kao što su stanice raka, i tako sprječava njihovo umnožavanje i rast.

Ledaga se koristi samo u odraslih.

#### 2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati gel Ledaga

##### Nemojte primjenjivati gel Ledaga

- ako ste alergični (preosjetljivi) na klormetin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

##### Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego primijenite gel Ledaga.

- Mora se izbjegavati kontakt s očima. Ne nanosite lijek blizu očiju, u nosnice, u uho niti na usne.
- Ako Vam Ledaga dospije u oči može uzrokovati bol, pečenje, oticanje, crvenilo, osjetljivost na svjetlo i zamagljen vid. Također može uzrokovati trajnu tešku ozljedu očiju i sljepoću. Ako Vam gel Ledaga dospije u oči, odmah ih isperite velikim količinama vode, otopine poznate pod nazivom „fiziološka otopina” ili otopine za ispiranje očiju i to tijekom najmanje 15 minuta, te potražite liječničku pomoć (uključujući oftalmologa) što je prije moguće.
- Ako Vam ovaj lijek dospije u usta ili nos, može uzrokovati bol, crvenilo i ulceracije koje mogu biti ozbiljne. Odmah ispirite zahvaćeno područje velikim količinama vode tijekom najmanje 15 minuta i potražite liječničku pomoć što je prije moguće.

- Ovaj lijek može uzrokovati kožne reakcije, kao što su upala kože (crvenilo i oticanje), svrbež, plikove, ulceracije i infekcije kože (vidjeti dio 4). Rizik od upale kože veći je ako se gel Ledaga nanosi na lice, područje genitalne i analne regije ili u pregibima.
- Obavijestite svog liječnika jeste li ikada imali alergijsku reakciju na klormetin. Obratite se svom liječniku ili potražite hitnu medicinsku pomoć ako Vam se javi alergijska reakcija na gel Ledaga (vidjeti dio 4).
- Nakon nanošenja klormetina na kožu zabilježena je pojava raka kože (nenormalan rast stanica u koži), iako nije poznato uzrokuje li to klormetin. Vaš će Vam liječnik pregledati kožu tijekom i nakon liječenja gelom Ledaga kako bi se otkrila pojava raka. Obavijestite svog liječnika ako Vam se pojave nova zahvaćena područja ili ulceracije na koži.
- Sve osobe osim bolesnika, kao što su njegovatelji, moraju izbjegavati izravan dodir kože s gelom Ledaga. Rizici izravnog doticaja s kožom uključuju upalu kože (dermatitis), ozljedu očiju, usta ili nosa te rak kože. Njegovatelji koji nehotice dođu u doticaj s gelom Ledaga moraju odmah ispirati zahvaćena područja tijekom najmanje 15 minuta. Skinite i operite svu odjeću na kojoj ima gela. Ako Vam gel Ledaga dospije u oči, usta ili nos, odmah potražite liječničku pomoć.

### **Djeca i adolescenti**

Nemojte davati ovaj lijek djeci i adolescentima mlađima od 18 godina jer sigurnost i djelotvornost za ovu dobnu skupinu nisu još ustanovljene.

### **Drugi lijekovi i Ledaga**

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

### **Trudnoća i dojenje**

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Iskustvo s primjenom klormetina u trudnica je ograničeno. Zbog toga se ne preporučuje koristiti ovaj lijek tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Nije poznato izlučuje li se Ledaga u majčino mlijeko te može postojati rizik od izloženosti dojenčeta gelu Ledaga putem kontakta s majčinom kožom. Zbog toga se ne preporučuje dojiti za vrijeme primjene ovog lijeka. Trebate se obratiti svom liječniku prije početka dojenja kako bi se odlučilo je li najbolje dojiti ili primjenjivati gel Ledaga.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Ne očekuje se utjecaj ovog lijeka na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

### **Ledaga sadrži propilenglikol i butilhidroksitoluen**

Propilenglikol može nadražiti kožu. Butilhidroksitoluen može uzrokovati lokalne kožne reakcije (npr. kontaktni dermatitis) ili nadražiti oči i sluznice.

## **3. Kako primjenjivati gel Ledaga**

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Gel Ledaga namijenjen je samo za primjenu na koži.

Preporučena doza je nanošenje tankog sloja na zahvaćena područja kože jednom dnevno. Doziranje u starijih bolesnika (u dobi od 65 godina i starijih) isto je kao i za mlađe odrasle bolesnike (u dobi od 18 godina i starije).

Vaš liječnik može prekinuti liječenje ako dođe do razvoja teške upale kože (tj. crvenila i oticanja), plikova i ulceracija. Vaš liječnik može ponovo započeti liječenje nakon što dođe do poboljšanja simptoma.

#### Upute za primjenu:

- Lijek Ledaga primijenite točno prema uputama liječnika ili ljekarnika.
- Njegovatelj moraju nositi jednokratne nitrilne rukavice pri nanošenju ovog lijeka bolesniku (to je posebna vrsta rukavica; ako imate kakvih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku).
- Odvijte zatvarač s tube neposredno prije primjene. Upotrijebite zatvarač kako biste probušili zaštitni pokrov.
- Nanesite gel Ledaga odmah ili unutar 30 minuta nakon vađenja iz hladnjaka.
- Nanesite tanki sloj lijeka na potpuno suhu kožu najmanje 4 sata prije ili 30 minuta nakon tuširanja ili pranja.
- Nanesite gel Ledaga na zahvaćena područja kože. U slučaju da gelu Ledaga izložite područja kože koja nisu zahvaćena, operite ta izložena područja sapunom i vodom.
- Prije prekrivanja odjećom ostavite namazana područja da se osuše tijekom 5 do 10 minuta nakon nanošenja lijeka.
- Za bolesnike koji sami nanose gel: odmah nakon nanošenja operite ruke sapunom i vodom.
- Za njegovatelje koji nanose gel: pažljivo skinite rukavice (izvrćući ih na naopaku stranu tijekom skidanja kako bi se izbjegao kontakt s gelom Ledaga), a zatim temeljito operite ruke sapunom i vodom.
- Gel Ledaga isporučuje se u prozirnoj plastičnoj vrećici sa zatvaračem, sigurnoj za djecu. Ako ga niste dobili tako zapakiranog, obratite se svom ljekarniku.
- Gel Ledaga čistim rukama vratite u kutiju u kojoj je isporučen, a kutiju spremite u plastičnu vrećicu. Nakon svake upotrebe vratite ga u hladnjak.
- Nakon nanošenja, liječena područja nemojte pokrivati zavojima nepropusnima za zrak ili vodu.
- Izbjegavajte kontakt s otvorenim plamenom ili zapaljenom cigaretom dok se gel Ledaga na koži ne osuši. Ledaga sadrži alkohol te se stoga smatra zapaljivim.
- Ne nanosite hidratantna sredstva ili bilo koje druge proizvode za kožu (uključujući lijekove koji se nanose na kožu) 2 sata prije ili 2 sata poslije nanošenja gela Ledaga.
- Čuvajte gel Ledaga izvan dosega djece i izbjegavajte kontakt s hranom držanjem gela Ledaga u pripadajućoj kutiji te u plastičnoj vrećici.

#### **Ako primijenite više gela Ledaga nego što ste trebali**

Nemojte primjenjivati gel Ledaga češće od jednom na dan. Ako primijenite više gela nego što je preporučeno, obratite se liječniku.

#### **Ako ste zaboravili primijeniti gel Ledaga**

Nemojte primijeniti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Sljedeću dozu primijenite u uobičajeno vrijeme.

#### **Ako prestanete primjenjivati gel Ledaga**

Vaš će liječnik odrediti koliko dugo trebate primjenjivati gel Ledaga i kada se liječenje može prekinuti. Nemojte prekidati primjenu lijeka sve dok Vam to ne kaže liječnik.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

#### **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave, iako se one neće javiti kod svakoga.

PRESTANITE primjenjivati gel Ledaga i **odmah** se obratite liječniku u slučaju pojave alergijske reakcije (preosjetljivost).

Ove reakcije mogu uključivati neke od sljedećih simptoma ili sve njih:



- oticanje usana, lica, grla ili jezika
- osip
- otežano disanje

### **Druge nuspojave mogu uključivati**

Ako primijetite bilo koju od niže navedenih nuspojava, obratite se svom liječniku ili ljekarniku što je prije moguće.

**Vrlo česte** nuspojave na liječenom području (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- upala kože (dermatitis)
- infekcije kože
- svrbež (pruritus)

**Česte** nuspojave na liječenom području (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba):

- ulceracije na koži
- plikovi
- tamnjenje kože

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati gel Ledaga**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici tube i kutiji iza oznake „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Uvijek čuvati u hladnjaku (+2 °C do +8 °C), pazeći da je tuba gela u kutiji u prozirnoj plastičnoj vrećici sa zatvaračem, sigurnoj za djecu.

Nemojte koristiti otvorenu ili neotvorenu tubu gela Ledaga nakon što je 60 dana čuvana u hladnjaku.

Pitajte svog ljekarnika kako baciti korištene nitrilne rukavice, plastičnu vrećicu i lijek koji više ne koristite. Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Ledaga sadrži**

- Djelatna tvar je klormetin. Jedan gram gela sadrži 160 mikrograma klormetina.
- Pomoćne tvari su: dietilenglikolmonoeter, propilenglikol (E 1520), izopropilni alkohol, glicerol (E 422), laktatna kiselina (E 270), hidroksipropilceluloza (E 463), natrijev klorid, mentol racemični, dinatrijev edetat i butilhidroksitoluen (E 321).  
Za dodatne informacije o propilenglikolu i butilhidroksitoluenu pogledajte kraj dijela 2.

### **Kako Ledaga izgleda i sadržaj pakiranja**

Ledaga je proziran, bezbojan gel.

Jedna aluminijska tuba sadrži 60 grama gela i ima bijeli zatvarač s navojem.

**Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.

Damastown

Mulhuddart

Dublin 15

Irska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

**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

**Portugal**

Jaba Recordati S.A.

Tel: +351 21 432 95 00

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

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

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

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

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

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

**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

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.