

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ledaga 160 microgram/g gel

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke gram gel bevat chloormethine hydrochloride overeenkomend met 160 microgram chloormethine.

### Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke tube bevat 10,5 gram propyleenglycol en 6 microgram butylhydroxytolueen.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Gel.

Heldere, kleurloze gel.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Ledaga is geïndiceerd voor de topische behandeling van cutaan T-cellymfoom, type mycosis fungoides (CTCL, type MF) bij volwassen patiënten (zie rubriek 5.1).

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Ledaga moet worden ingesteld door een daartoe ervaren arts.

#### Dosering

Eenmaal daags moet een dunne laag Ledaga op aangetaste delen van de huid worden aangebracht.

De behandeling met Ledaga moet worden gestaakt bij ulceratie of blaarvorming van de huid, ongeacht de ernst, en bij matig ernstige of ernstige dermatitis (bv. opvallende roodheid van de huid met oedeem). Zodra verbetering optreedt, kan de behandeling met Ledaga opnieuw worden gestart met een lagere frequentie van eenmaal per 3 dagen. Als de herintroductie van de behandeling gedurende ten minste 1 week wordt verdragen, kan de applicatiefrequentie worden verhoogd tot om de dag gedurende ten minste 1 week en daarna tot eenmaal daags, indien dit wordt verdragen.

#### *Ouderen*

De aanbevolen dosering voor oudere patiënten ( $\geq 65$  jaar) is gelijk aan die voor jongere volwassen patiënten (zie rubriek 4.8).

#### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Ledaga bij kinderen in de leeftijd van 0 tot 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

## Wijze van toediening

Ledaga is bestemd voor topische applicatie op de huid.

De volgende instructies moeten worden opgevolgd door patiënten of verzorgers wanneer zij Ledaga aanbrengen:

- Patiënten moeten na het hanteren of aanbrengen van Ledaga onmiddellijk hun handen grondig wassen met water en zeep. Patiënten moeten Ledaga aanbrengen op aangetaste delen van de huid. In geval van blootstelling aan Ledaga van niet-aangetaste delen van de huid moeten patiënten het blootgestelde deel wassen met water en zeep.
- Verzorgers moeten nitril wegwerphandschoenen dragen wanneer ze Ledaga bij een patiënt aanbrengen. Verzorgers dienen de handschoenen voorzichtig uit te trekken (waarbij ze de handschoenen binnenstebuiten keren om contact met Ledaga te voorkomen) en na het uittrekken van de handschoenen hun handen grondig te wassen met water en zeep. Als de huid per ongeluk aan Ledaga is blootgesteld, moeten verzorgers blootgestelde gebieden onmiddellijk gedurende ten minste 15 minuten grondig wassen met water en zeep. Verontreinigde kleding moet worden uitgetrokken en gewassen.
- De opening van de tube is bedekt met een veiligheidsafdichting van folie. De afdichting moet worden doorgeprikt met de dop. Als de afdichting ontbreekt of als deze doorgeprikt of omhooggetrokken is, mag de tube niet worden gebruikt en moet contact worden opgenomen met de apotheker.
- Nadat Ledaga uit de koelkast is gehaald, moet het middel direct of binnen 30 minuten worden aangebracht. De tube moet direct na elk gebruik weer in de koelkast worden gelegd. De tube moet met schone handen in de oorspronkelijke doos worden teruggedaan en de doos moet in de meegeleverde transparante, afsluitbare plastic zak voor opslag in de koelkast worden gestopt.
- Ledaga moet op de volledig droge huid worden aangebracht, ten minste 4 uur vóór of 30 minuten na het douchen of wassen. De patiënt moet behandelde gebieden na het aanbrengen 5 tot 10 minuten laten drogen alvorens deze met kleding te bedekken. Occlusief (lucht- of waterdicht) verband mag niet worden gebruikt op delen van de huid waarop Ledaga is aangebracht.
- Emollientia (vochtinbrengende crèmes) of andere topische producten mogen 2 uur vóór of 2 uur na het aanbrengen van Ledaga op de behandelde gebieden worden aangebracht.
- Vuur, vlammen en roken moeten worden vermeden totdat Ledaga is opgedroogd.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Blootstelling van slijmvliezen of ogen

Contact met slijmvliezen, in het bijzonder die van de ogen, dient te worden vermeden. Blootstelling van slijmvliezen, zoals het mond- of neusslijmvlies, veroorzaakt pijn, roodheid en ulceratie, die ernstig van aard kunnen zijn. Blootstelling van de ogen aan chloormethine veroorzaakt pijn, brandwonden, ontsteking, fotofobie en wazig zien. Blindheid en ernstig, onherstelbaar letsel van de voorkant van het oog kunnen optreden.

Patiënten moeten voor het geval van blootstelling van slijmvliezen van het volgende op de hoogte zijn:

- het slijmvlies moet onmiddellijk gedurende ten minste 15 minuten worden gespoeld met overvloedige hoeveelheden water (of 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor injectie, of een gebalanceerde zoutoplossing voor oogspoeling als sprake is van blootstelling van de ogen) en
- er moet onmiddellijk medische hulp worden ingeroepen (met inbegrip van een oogheelkundig consult als sprake is van blootstelling van de ogen).

## Lokale huidreacties

Patiënten moeten tijdens de behandeling worden beoordeeld op huidreacties als dermatitis (bv. roodheid, zwelling, ontsteking), pruritus, blaren, ulceratie en huidinfecties. Gezicht, genitalia, anus en intertrigineuze huid hebben een verhoogd risico op huidreacties op topisch chloormethine.

Zie rubriek 4.2 voor informatie over dosisaanpassing in geval van huidreacties.

## Overgevoeligheid

Overgevoeligheidsreacties, met inbegrip van incidentele gevallen van anafylaxie, zijn in de literatuur beschreven na gebruik van topische toedieningsvormen van chloormethine (zie rubriek 4.3 en 4.8).

## Huidkanker

Op de huid gerichte therapieën voor CTCL, type MF, zijn in verband gebracht met secundaire huidkanker, hoewel de specifieke bijdrage van chloormethine niet is vastgesteld. Patiënten dienen tijdens en na stopzetting van de behandeling met chloormethine te worden gecontroleerd op het ontstaan van huidkanker.

## Secundaire blootstelling aan Ledaga

Direct huidcontact met Ledaga bij anderen dan de patiënt dient te worden vermeden. Tot de risico's van secundaire blootstelling behoren huidreacties, mucosaletsel en huidkanker. De aanbevolen applicatie-instructies dienen te worden opgevolgd om secundaire blootstelling te voorkomen (zie rubriek 4.2).

## Hulpstoffen

Het geneesmiddel bevat propyleenglycol en butylhydroxytolueen. Deze stoffen kunnen huidirritatie veroorzaken (bv. contactdermatitis). Bovendien zijn er meldingen dat butylhydroxytolueen irritatie van de ogen en slijmvliezen veroorzaakt.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Vrouwen die zwanger kunnen worden

Ledaga wordt niet aanbevolen voor gebruik bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

### Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van chloormethine bij zwangere vrouwen.

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken na systemische toediening (zie rubriek 5.3).

Ledaga wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap.

### Borstvoeding

Het is niet bekend of chloormethine in de moedermelk wordt uitgescheiden.

Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten vanwege de kans op topische of systemische blootstelling van een kind dat borstvoeding krijgt aan chloormethine door contact met de huid van de moeder.

Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Ledaga moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

### Vruchtbaarheid

Bij dieren zijn schadelijke effecten van chloormethine op de mannelijke vruchtbaarheid na systemische toediening gedocumenteerd (zie rubriek 5.3). De relevantie voor mensen die topisch chloormethine krijgen toegediend, is onbekend.

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Ledaga heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

### **4.8 Bijwerkingen**

#### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In een gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek (n = 128 blootgesteld aan Ledaga voor een mediane duur van 52 weken) hadden de meest voorkomende bijwerkingen van Ledaga betrekking op de huid: dermatitis (54,7%; bv. huidirritatie, erytheem, rash, urticaria, brandend gevoel van de huid, pijnlijke huid), pruritus (20,3%), huidinfecties (11,7%), huidulceratie en blaarvorming (6,3%) en hyperpigmentatie van de huid (5,5%). Cutane overgevoeligheidsreacties werden gemeld bij 2,3% van de behandelde patiënten.

#### Tabel met bijwerkingen

Hieronder worden de bijwerkingen weergegeven die bij gebruik van Ledaga werden gemeld in een actief-gecontroleerd onderzoek onder patiënten met CTCL, type MF. De frequentie wordt als volgt gedefinieerd: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	
Zeer vaak	Dermatitis, huidinfecties, pruritus
Vaak	Huidulceratie en blaarvorming, huidhyperpigmentatie
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	
Vaak	Overgevoeligheid

#### Ouderen

In het gecontroleerde klinische onderzoek was 31% (79/255) van de onderzoekspopulatie 65 jaar of ouder. Het veiligheidsprofiel dat bij oudere patiënten werd waargenomen, kwam overeen met dat bij de totale patiëntenpopulatie.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**.

## 4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering na cutaan gebruik van Ledaga gemeld tijdens het klinische ontwikkelingsprogramma of de postmarketingperiode. Behandeling van een overdosis dient te bestaan uit het wassen van het blootgestelde gebied met water.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: oncolytica, stikstofmosterd analogen, ATC-code: L01AA05.

#### Werkingsmechanisme

Chloormethine is een bifunctioneel alkylarend middel dat snel-prolifererende cellen remt.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid en veiligheid van Ledaga zijn beoordeeld in een gerandomiseerd, multicentrisch, voor de waarnemer geblindeerd, actief-gecontroleerd, klinisch non-inferioriteitsonderzoek (onderzoek 201) onder 260 volwassen patiënten met stadium IA (141), IB (115) of IIA (4) CTCL, type MF, die ten minste één eerdere, op de huid gerichte therapie hadden ontvangen. In aanmerking komende eerdere therapieën waren onder meer topische corticosteroiden, fototherapie, topisch bexaroteen en topische stikstofmosterd. De patiënten hoefden niet refractair of intolerant voor eerdere therapieën te zijn. De patiënten werden gestratificeerd op basis van stadium (IA vs. IB en IIA) en vervolgens gerandomiseerd naar Ledaga (equivalent aan 0,02% chloormethine HCl) of de comparator (een zalf op oliebasis met 0,02% chloormethine HCl).

Het onderzoeksgeneesmiddel diende 12 maanden lang eenmaal daags topicaal te worden aangebracht. In geval van huidreacties kon de toediening worden onderbroken of met een lagere frequentie worden voortgezet. Het mediane dagelijkse gebruik van Ledaga was 1,8 g. Het maximale individuele dagelijkse gebruik in het onderzoek was 10,5 g gel (d.w.z. 2,1 mg chloormethine HCl).

Het primaire werkzaamheidseindpunt in onderzoek 201 was het Composite Assessment of Index Lesion Severity (CAILS)-responspercentage. De beoordeling werd uitgevoerd door een geblindeerde waarnemer. Een respons werd gedefinieerd als een verbetering van ten minste 50% ten opzichte van de CAILS-score in de uitgangssituatie, bevestigd tijdens een volgend bezoek ten minste 4 weken later. Een complete respons werd gedefinieerd als een bevestigde CAILS-score van 0. Een partiële respons werd gedefinieerd als een verlaging ten opzichte van de CAILS-score in de uitgangssituatie met ten minste 50%. Non-inferioriteit werd als bewezen beschouwd als de ondergrens van het 95%-betrouwbaarheidsinterval rond de verhouding van de responspercentages (Ledaga/comparator) groter dan of gelijk aan 0,75 was. De CAILS-score werd aangepast door de pigmentatiescore te verwijderen en de schaal voor plaquehoogte te vereenvoudigen.

Als belangrijkste secundaire eindpunt werden de patiënten ook geëvalueerd met behulp van de Severity Weighted Assessment Tool (SWAT), die was gebaseerd op een beoordeling van alle laesies. De responscriteria waren dezelfde als voor CAILS.

De werkzaamheid werd beoordeeld in de qua werkzaamheid evalueerbare (EE)-populatie, die bestond uit alle 185 patiënten die ten minste 6 maanden waren behandeld zonder grote afwijkingen van het protocol [tabel 1], en in de 'intent to treat' (ITT)-populatie, die bestond uit alle 260 gerandomiseerde patiënten.

**Tabel 1 Met CAILS en SWAT bevestigde responspercentages na 12 maanden in onderzoek 201 (qua werkzaamheid evalueerbare populatie)**

	Responspercentages (%)		Ratio	95%-BI
	Ledaga N = 90	Comparator N = 95		
<b>CAILS totale respons (CR+PR)</b>	<b>76,7%</b>	<b>58,9%</b>	<b>1,301</b>	<b>1,065-1,609</b>
Complete respons (CR)	18,9%	14,7%		
Partiële respons (PR)	57,8%	44,2%		
<b>SWAT totale respons (CR+PR)</b>	<b>63,3%</b>	<b>55,8%</b>	<b>1,135</b>	<b>0,893-1,448</b>
Complete respons (CR)	8,9%	4,2%		
Partiële respons (PR)	54,4%	51,6%		

CAILS = Composite Assessment of Index Lesion Severity; BI = betrouwbaarheidsinterval; CR = complete respons; PR = partiële respons; SWAT = Severity Weighted Assessment Tool.

De responsverhouding en het 95%-betrouwbaarheidsinterval in de ITT-populatie bedroegen 1,226 (0,974-1,552) voor CAILS en 1,017 (0,783-1,321) voor SWAT en kwamen dus overeen met die in de EE-populatie voor zowel de totale CAILS- als de SWAT-respons.

Verlagingen van de gemiddelde CAILS-scores werden al na 4 weken waargenomen en bij voortzetting van de therapie werden nog verdere verlagingen waargenomen.

In de EE-populatie was het percentage van de patiënten dat een bevestigde respons op CAILS bereikte, vergelijkbaar voor de ziektestadia IA (79,6%) en IB-IIA (73,2%).

De resultaten bij andere secundaire eindpunten (respons in percentage van aangedaan lichaamsoppervlak, tijd tot eerste bevestigde CAILS-respons, duur van eerste bevestigde CAILS-respons en tijd tot ziekteprogressie) kwamen overeen met die voor CAILS en SWAT.

Een klein aantal van de met Ledaga behandelde proefpersonen (6,3%, 8/128) maakte gebruik van topische corticosteroïden. De veiligheid van het gelijktijdige gebruik van Ledaga en topische corticosteroïden is daarom nog niet vastgesteld.

### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Ledaga in alle subgroepen van pediatrische patiënten met cutaan T-cellymfoom (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Patiënten die in onderzoek 201 Ledaga kregen toegediend, hadden geen meetbare concentraties chloormethine in bloed dat 1, 3 en 6 uur na applicatie op dag 1 en tijdens het bezoek na 1 maand werd afgenomen.

Ook patiënten die chloormethine-gel 0,04% kregen toegediend in een vervolgonderzoek (onderzoek 202) hadden geen meetbare concentraties van chloormethine of het afbraakproduct ervan (half-mosterd) in bloed dat 1 uur na applicatie op dag 1 of na 2, 4 of 6 maanden behandeling werd afgenomen.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Chloormethine bleek genotoxisch in bacterie-, planten- en zoogdiercellen. Chloormethine was carcinogeen in carcinogeniteitsonderzoek bij ratten en muizen na subcutane en intraveneuze toediening.

Dermale applicatie van chloormethine bij muizen in een dosis van 15 mg/kg gedurende maximaal 33 weken leidde tot huidtumoren (plaveiselcelcarcinomen en huidpapillomen). Er zijn geen meldingen van systemische tumoren na topische toediening van chloormethine.

Intraveneus toegediend chloormethine verstoorde de mannelijke vruchtbaarheid bij ratten bij een dagelijkse dosis van  $\geq 0,25$  mg/kg gedurende 2 weken. In de literatuur zijn geen speciale dieronderzoeken naar de effecten van chloormethine op de vrouwelijke vruchtbaarheid beschreven.

Chloormethine veroorzaakte foetale misvormingen bij muizen en ratten bij toediening als een enkele injectie van 1-2,5 mg/kg. Andere bevindingen bij dieren waren onder meer embryo-letaliteit en groeiachterstand bij toediening als een enkele injectie.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Di-ethyleenglycol mono-ethylether  
Propyleenglycol  
Isopropylalcohol  
Glycerol  
Melkzuur  
Hydroxypropylcellulose  
Natriumchloride  
Racemisch menthol  
Dinatriumedetaat  
Butylhydroxytolueen

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

#### Ongeopende tube

3 jaar in de vriezer ( $-15$  °C tot  $-25$  °C).

#### Na ontdooien

60 dagen in de koelkast ( $+2$  °C tot  $+8$  °C).

Ledaga moet vlak voor applicatie uit de koelkast worden gehaald en direct na elk gebruik weer in de koelkast worden teruggelegd in de originele doos en in de kindveilige, transparante, afsluitbare plastic zak.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de vriezer en bevroren transporteren ( $-15$  °C tot  $-25$  °C).

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na ontdooien, zie rubriek 6.3.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Ledaga wordt geleverd in een witte aluminium tube met lak aan de binnenkant, een aluminium afdichting en een witte polypropyleen schroefdop. Elke tube bevat 60 g gel.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Ledaga is een cytotoxisch geneesmiddel.



Verzorgers moeten nitril handschoenen dragen tijdens het hanteren van Ledaga. Patiënten en verzorgers moeten hun handen wassen na het hanteren van Ledaga.

Ledaga is een product op alcoholbasis en is brandbaar. De aanbevolen applicatie-instructies dienen te worden opgevolgd (zie rubriek 4.2).

Ongebruikte, in de koelkast bewaarde Ledaga moet na 60 dagen samen met de plastic zak worden afgevoerd.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal, met inbegrip van de plastic zak en de voor het aanbrengen gebruikte nitril handschoenen, dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Damastown  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Ierland

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/16/1171/001

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 3 maart 2017

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

## **A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

Actelion Pharmaceuticals Belgium NV  
Bedrijvenlaan 1  
2800 Mechelen  
België

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Teneinde het belangrijke geïdentificeerde risico "Toxiciteit voor de slijmvliezen/ogen" en het belangrijke potentiële risico "Secundaire blootstelling bij anderen dan de patiënt" te minimaliseren en te voorkomen,

dient de vergunninghouder ervoor te zorgen dat in elke lidstaat waar Ledaga in de handel wordt gebracht wordt voldaan aan de volgende additionele risicominimalisatiemaatregelen:

- Bij Ledaga moet een kindveilige, transparante, afsluitbare plastic zak worden meegeleverd ter voorkoming van secundaire blootstelling en contaminatie tijdens het bewaren van Ledaga in de koelkast:
  - Op de plastic zak moeten aanwijzingen worden afgedrukt over hoe de plastic zak nauwkeurig moet worden gebruikt, geopend en afgevoerd. De vergunninghouder moet in elke lidstaat voorafgaand aan het in de handel brengen van Ledaga de inhoud en de vormgeving van de tekst afstemmen met de nationale bevoegde autoriteit.
  - De plastic zak mag niet worden gebruikt voor andere doeleinden en moet na 60 dagen, samen met overgebleven, in de koelkast bewaarde Ledaga en alle afvalmaterialen met inbegrip van nitril handschoenen, worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.
- Een patiëntenwaarschuwingskaart van een afmeting die geschikt is om samen met de bijsluiter in de buitenverpakking van Ledaga op te nemen, moet worden verstrekt aan alle patiënten en verzorgers die naar verwachting Ledaga zullen gaan toedienen en gebruiken.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Ledaga 160 microgram/g gel  
chloormethine

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke gram gel bevat 160 microgram chloormethine.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Di-ethyleenglycol mono-ethylether, propyleenglycol, isopropylalcohol, glycerol, melkzuur, hydroxypropylcellulose, natriumchloride, racemisch menthol, dinatriumedetaat, butylhydroxytolueen.

Zie de bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Gel  
60 g

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Topisch gebruik.  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

Cytotoxisch: voorzichtig hanteren.  
Brandbaar: vermijd vuur, vlammen en roken

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP  
60 dagen na ontdooien afvoeren: ../../....

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de vriezer en bevroren transporteren (-15 °C tot -25 °C)  
Na ontdooien bewaren in de koelkast (+2 °C tot +8 °C)  
Bewaar Ledaga in de originele doos en in de kindveilige plastic zak

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-  
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN  
(INDIEN VAN TOEPASSING)**

De tube, plastic zak en nitril handschoenen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Damastown  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Ierland

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/16/1171/001

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Ledaga

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.



**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**TUBE 60 g**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Ledaga 160 microgram/g gel  
chloormethine

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke gram gel bevat 160 microgram chloormethine.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Di-ethyleenglycol mono-ethylether, propyleenglycol, isopropylalcohol, glycerol, melkzuur, hydroxypropylcellulose, natriumchloride, racemisch menthol, dinatriumedetaat, butylhydroxytolueen.  
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Gel  
60 g

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Topisch gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

Cytotoxisch  
Brandbaar

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP  
60 dagen na ontdooien afvoeren

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de vriezer en bevroren transporteren.  
Na ontdooien bewaren in de koelkast.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-  
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN  
(INDIEN VAN TOEPASSING)**

De tube, plastic zak en nitril handschoenen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Damastown  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Ierland

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/16/1171/001

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:

# Patiëntenwaarschuwingskaart

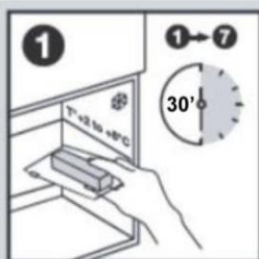
## Blad 1

### Instructies voor patiënten en verzorgers

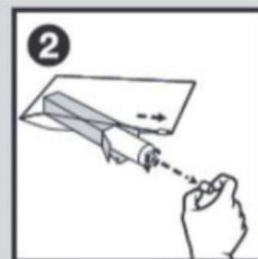
LEDAGA® 160 microgram/g  
gel  
chloormethine

## Blad 2

Indien de huid van iemand anders dan de patiënt rechtstreeks in aanraking komt met LEDAGA, moet deze persoon de huid met veel water wassen en contact opnemen met zijn of haar arts. De transparante, afsluitbare plastic zak die bij LEDAGA wordt geleverd om secundaire blootstelling en besmetting te voorkomen, is kindveilig. Gooi geneesmiddelen of voor het aanbrengen gebruikte nitril handschoenen niet weg; vraag uw apotheker om advies.



Breng LEDAGA direct aan of binnen 30 minuten nadat het uit de koelkast is gehaald.



Rits de transparante, afsluitbare plastic zak open, haal LEDAGA uit de doos en open de tube.

## Blad 3



Breng een dunne laag aan op een volledig droge huid.



Verzorgers moeten nitril handschoenen aantrekken alvorens een dunne laag op een volledig droge huid aan te brengen.

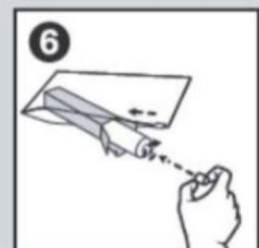


Laat de gel opdrogen (5 tot 10 minuten).

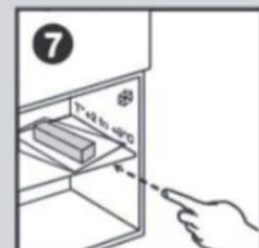
## Blad 4



Was na het aanbrengen de handen met water en zeep.



Sluit de tube met schone handen, doe de tube weer in de doos en de doos in de transparante, afsluitbare plastic zak en rits de zak dicht.



Leg de transparante, afsluitbare plastic zak weer in de koelkast.

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

### **Ledaga 160 microgram/g gel** chloormethine

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Ledaga en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Ledaga en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Ledaga bevat de werkzame stof chloormethine. Dit is een antikankergeneesmiddel dat op de huid wordt aangebracht voor de behandeling van cutaan T-cellymfoom, type mycosis fungoides (CTCL, type MF).

CTCL, type MF, is een aandoening waarbij bepaalde cellen van het immuunsysteem van het lichaam, zogeheten 'T-lymfocyten', kwaadaardig worden en de huid aantasten. Chloormethine is een type antikankergeneesmiddel dat een 'alkylerend middel' wordt genoemd. Het bindt aan het DNA van delende cellen, zoals kankercellen, en voorkomt zo dat deze zich vermeerderen en groeien.

Ledaga is uitsluitend bestemd voor gebruik bij volwassenen.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

##### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt.

- Vermijd contact met uw ogen. Breng het geneesmiddel niet aan in de buurt van de ogen, aan de binnenkant van de neusgaten, aan de binnenkant van het oor of op de lippen.
- Als Ledaga in uw ogen komt, kan het middel pijn, een branderig gevoel, zwelling, roodheid, gevoeligheid voor licht en wazig zien veroorzaken. Het kan ook blindheid en ernstig, blijvend letsel aan uw ogen veroorzaken. Als Ledaga in uw ogen komt, moet u uw ogen direct minstens 15 minuten lang uitspoelen met grote hoeveelheden water, een oplossing met de naam '0,9% natriumchloride-oplossing' of een oogspoeloplossing. Roep zo snel mogelijk medische hulp in (waaronder ook een oogarts).
- Als dit geneesmiddel in uw mond of neus terecht komt, kan het pijn, roodheid en zweren veroorzaken die ernstig kunnen zijn. Spoel het aangedane gebied direct minstens 15 minuten lang met grote hoeveelheden water en roep zo snel mogelijk medische hulp in.

- Dit geneesmiddel kan huidreacties veroorzaken, zoals ontsteking van de huid (roodheid en zwelling), jeuk, blaren, zweren en huidinfecties (zie rubriek 4). Het risico op ontsteking van de huid is groter als u Ledaga op uw gezicht, in de schaamstreek, op de anus of in huidplooiën aanbrengt.
- Vertel het uw arts als u ooit een allergische reactie op chloormethine heeft gehad. Neem contact op met uw arts of roep onmiddellijk medische hulp in als u een allergische reactie op Ledaga krijgt (zie rubriek 4).
- Er zijn gevallen van huidkanker (abnormale groei van de cellen in de huid) gemeld na het aanbrengen van chloormethine op de huid, maar het is niet bekend of chloormethine hiervan de oorzaak was. Uw arts zal uw huid tijdens en na de behandeling met Ledaga controleren op huidkanker. Vertel het uw arts als u nieuwe beschadigde gebieden of zweren op uw huid krijgt.
- Direct huidcontact met Ledaga door iemand anders dan de patiënt, bijvoorbeeld een verzorger, dient te worden vermeden. Risico's van direct huidcontact zijn onder meer ontsteking van de huid (dermatitis), letsel aan de ogen, mond of neus, en huidkanker. Verzorgers die per ongeluk met Ledaga in aanraking komen, moeten het aangedane gebied direct minstens 15 minuten lang wassen. Verontreinigde kleding moet worden uitgetrokken en gewassen. Roep direct medische hulp in als Ledaga in uw ogen, mond of neus terechtkomt.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen en jongeren tot 18 jaar, want de veiligheid en werkzaamheid bij deze leeftijdsgroep zijn niet vastgesteld.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Ledaga nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Er is beperkte ervaring met het gebruik van chloormethine bij zwangere vrouwen. Daarom wordt het gebruik van dit geneesmiddel niet aanbevolen tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

Het is niet bekend of Ledaga in de moedermelk terechtkomt. Het risico bestaat dat een kind dat borstvoeding krijgt aan Ledaga wordt blootgesteld via contact met de huid van de moeder. Daarom wordt afgeraden om tijdens het gebruik van dit geneesmiddel borstvoeding te geven. Overleg voordat u borstvoeding gaat geven met uw arts wat in uw geval het beste is: borstvoeding geven of Ledaga gebruiken.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Het is niet te verwachten dat dit geneesmiddel invloed heeft op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen.

### **Ledaga bevat propyleenglycol en butylhydroxytolueen**

Propyleenglycol en butylhydroxytolueen kunnen ook huidirritatie veroorzaken. Butylhydroxytolueen kan daarnaast ook irritatie van de ogen en slijmvliezen (d.w.z. mond en neus) veroorzaken.

## **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Ledaga is uitsluitend bestemd voor gebruik op de huid.

De aanbevolen dosering is een dunne laag, eenmaal daags aan te brengen op de aangedane gebieden. De dosering is voor oudere patiënten (van 65 jaar en ouder) en jongere volwassen patiënten (van 18 jaar en ouder) hetzelfde.

Uw arts kan de behandeling stopzetten als u last krijgt van een ernstige ontsteking van de huid (d.w.z. roodheid en zwelling), blaren en zweren. Zodra verbetering van deze verschijnselen optreedt, kan uw arts de behandeling opnieuw starten.

#### Instructies voor gebruik:

- Gebruik Ledaga precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld.
- Verzorgers moeten nitril wegwerphandschoenen dragen wanneer ze Ledaga bij een patiënt aanbrengen (dit is een speciaal soort handschoenen; neem contact op met uw arts of apotheker als u vragen heeft).
- Verwijder vlak voor gebruik de dop van de tube. Prik de afdichting door met behulp van de dop.
- Breng Ledaga direct aan of binnen 30 minuten nadat het uit de koelkast is gehaald.
- Breng een dunne laag van dit geneesmiddel op de volledig droge huid aan, ten minste 4 uur vóór of 30 minuten na het douchen of wassen.
- Breng Ledaga aan op aangedane gebieden van de huid. In het geval dat niet-aangedane gebieden van de huid in contact komen met Ledaga moeten deze worden gewassen met water en zeep.
- Laat het gebied na het aanbrengen van het geneesmiddel 5 tot 10 minuten drogen voordat u het met kleding bedekt.
- Voor patiënten die de gel aanbrengen: was direct na het aanbrengen uw handen met water en zeep.
- Voor verzorgers die de gel aanbrengen: trek de handschoenen voorzichtig uit (keer ze bij het uittrekken binnenstebuiten om contact met Ledaga te voorkomen) en was vervolgens uw handen grondig met water en zeep.
- Bij Ledaga wordt een kindveilige, transparante, afsluitbare plastic zak meegeleverd. Mocht dit niet het geval zijn, vraag er dan om bij uw apotheker.
- Doe de tube Ledaga met schone handen terug in de doos waar u de tube uit heeft gehaald, en stop de doos weer in de plastic zak. Leg Ledaga na elk gebruik weer in de koelkast.
- Bedek het behandelde gebied niet met lucht- of waterdicht verband nadat u dit geneesmiddel heeft aangebracht.
- Vermijd contact met open vuur of een brandende sigaret totdat Ledaga helemaal is opgedroogd op de huid. Ledaga bevat alcohol en wordt daarom als brandbaar beschouwd.
- Breng vanaf 2 uur vóór tot 2 uur na het dagelijks aanbrengen van Ledaga geen vochtinbrengende crèmes of andere huidproducten aan (met inbegrip van op de huid aan te brengen geneesmiddelen).
- Buiten het bereik van kinderen houden en contact met voedsel vermijden door Ledaga in de doos en in de plastic zak te bewaren.

#### **Heeft u te veel van dit middel gebruikt?**

Breng Ledaga niet vaker dan eenmaal daags aan. Neem contact op met uw arts als u meer heeft aangebracht dan aanbevolen.

#### **Bent u vergeten dit middel te gebruiken?**

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Breng de volgende dosis aan wanneer het daar tijd voor is.

#### **Als u stopt met het gebruik van dit middel**

Uw arts bepaalt hoelang u Ledaga moet gebruiken en wanneer de behandeling kan worden gestopt. Stop niet met het gebruik van het geneesmiddel voordat uw arts u dat adviseert.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.



STOP met het gebruik van Ledaga en neem **onmiddellijk** contact op met uw arts als u allergische reacties (overgevoeligheid) krijgt.

Deze reacties kunnen bestaan uit sommige of alle van de volgende verschijnselen:

- Zwelling van lippen, gezicht, keel of tong
- Huiduitslag
- Moeite met ademen

#### **Andere mogelijke bijwerkingen**

Neem zo snel mogelijk contact op met uw arts of apotheker als u een of meer van de onderstaande bijwerkingen krijgt.

**Zeer vaak** voorkomende bijwerkingen in het behandelgebied (kunnen optreden bij meer dan 1 op de 10 personen):

- Huidontsteking
- Infecties van de huid
- Jeuk (pruritus)

**Vaak** voorkomende bijwerkingen in het behandelgebied (kunnen optreden bij minder dan 1 op de 10 personen):

- Huidzweren
- Blaren
- Donkerverkleuring van de huid

#### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V**. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket van de tube en op de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Altijd bewaren in de koelkast (+2 °C tot +8 °C). Zorg ervoor dat de tube in de doos en in de kindveilige, transparante, afsluitbare plastic zak wordt bewaard.

Gebruik geen geopende of ongeopende tube Ledaga die langer dan 60 dagen in de koelkast heeft gelegen.

Vraag uw apotheker wat u moet doen met gebruikte nitril handschoenen, de plastic zak en het geneesmiddel dat u niet meer gebruikt. Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stof in dit middel is chloormethine. Elke gram gel bevat 160 microgram chloormethine.

- De andere stoffen in dit middel zijn: di-ethyleenglycol mono-ethylether, propyleenglycol, isopropylalcohol, glycerol, melkzuur, hydroxypropylcellulose, natriumchloride, racemisch menthol, dinatriumedetaat en butylhydroxytolueen.  
Zie het einde van rubriek 2 voor meer informatie over propyleenglycol en butylhydroxytolueen.

### **Hoe ziet Ledaga eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Ledaga is een heldere, kleurloze gel.

Elke aluminium tube bevat 60 gram gel en heeft een witte schroefdop.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.

Damastown

Mulhuddart

Dublin 15

Ierland

### **Fabrikant**

Actelion Manufacturing GmbH

Emil-Barell-Strasse 7

79639 Grenzach-Wyhlen

Duitsland

Actelion Pharmaceuticals Belgium NV

Bedrijvenlaan 1

2800 Mechelen

België

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

#### **België/Belgique/Belgien**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.

Tel.: + 353 1 822 5404

#### **Lietuva**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.

Tel.: + 353 1 822 5404

#### **България**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.

Tel.: + 353 1 822 5404

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.

Tel.: + 353 1 822 5404

#### **Česká republika**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.

Tel.: + 353 1 822 5404

#### **Magyarország**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.

Tel.: + 353 1 822 5404

#### **Danmark**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.

Tel.: + 353 1 822 5404

#### **Malta**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.

Tel.: + 353 1 822 5404

#### **Deutschland**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.

Tel.: + 353 1 822 5404

#### **Nederland**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.

Tel.: + 353 1 822 5404

#### **Eesti**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.

Tel.: + 353 1 822 5404

#### **Norge**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.

Tel.: + 353 1 822 5404

#### **Ελλάδα**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.

Tel.: + 353 1 822 5404

#### **Österreich**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.

Tel.: + 353 1 822 5404

#### **España**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.

Tel.: + 353 1 822 5404

#### **Polska**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.

Tel.: + 353 1 822 5404

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**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

**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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.