

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Ledaga 160 mikrogram/g gel

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert gram gel inneholder klormetinhydroklorid tilsvarende 160 mikrogram med klormetin.

### Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver tube inneholder 10,5 gram med propylenglykol og 6 mikrogram med butylhydroksytoluen.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Gel.

Klar, fargeløs gel.

## 4. KLINISKE OPPLYSINGER

### 4.1 Indikasjoner

Ledaga er indisert for utvortes behandling av mycosis fungoides-type kutan T-cellelymfom (MF-type CTCL) hos voksne pasienter (se pkt. 5.1).

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Ledaga bør igangsettes av lege med egnet erfaring.

#### Dosering

Et tynt lag av Ledaga skal appliseres én gang daglig på berørte områder av huden.

Behandling med Ledaga bør stoppes ved enhver grad av sårdannelse eller blemmer på huden, moderat alvorlig eller alvorlig dermatitt (f.eks. markert rødhet i huden med ødem). Etter forbedring kan behandling med Ledaga bli startet igjen med en redusert hyppighet på én gang hver 3. dag. Hvis gjeninnføring av behandling blir tolerert i minst 1 uke, kan hyppigheten av applisering økes til annenhver dag i minst 1 uke og deretter til applikasjon én gang daglig hvis det blir tolerert.

#### *Eldre*

Doseringsanbefalingen for eldre pasienter ( $\geq 65$  år gamle) er den samme som for yngre voksne pasienter (se pkt. 4.8).

#### *Pediatrik populasjon*

Sikkerhet og effekt av Ledaga hos barn i alderen 0 til 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

## Administrasjonsmåte

Ledaga er til utvortes bruk på huden.

Følgende anvisninger skal følges av pasienter eller pleiere ved applisering av Ledaga:

- Pasienter må vaske hendene grundig med vann og såpe øyeblikkelig etter håndtering eller applisering av Ledaga. Pasientene skal applisere Ledaga på rammede hudområder. Dersom ikke-rammede hudområder eksponeres for Ledaga, må pasienten vaske det eksponerte området med såpe og vann.
- Pleiere må bruke nitrilhansker til engangsbruk når de appliserer Ledaga på pasienter. Pleiere bør fjerne hansker forsiktig (vring dem med innsiden ut under fjerning for å unngå kontakt med Ledaga) og vask hendene grundig med vann og såpe etter fjerning av hansker. Hvis det ved et uhell forekommer eksponering til Ledaga, må pleiere øyeblikkelig vaske eksponerte områder grundig med vann og såpe i minst 15 minutter. Fjern og vask kontaminerte klær.
- Åpningen til tuben er dekket med en folieforsegling. Korken skal brukes til å punktere forseglingen. Tuben skal ikke brukes og apoteket skal kontaktes hvis forseglingen mangler, er punktert eller løftet.
- Ledaga skal appliseres umiddelbart eller innen 30 minutter etter at det er tatt ut av kjøleskapet. Tuben skal legges tilbake i kjøleskapet umiddelbart etter hver bruk. Med rene hender skal tuben legges tilbake i originalboksen og boksen skal legges i den gjennomsiktige, lukkbare plastposen som følger med for oppbevaring i kjøleskapet.
- Ledaga skal appliseres på helt tørr hud minst 4 timer før eller 30 minutter etter dusjing eller vasking. Pasienten skal la behandlede områder tørke i 5 til 10 minutter etter applikasjon før de dekkes med klær. Okklusivbandasjer (luft- eller vanntette) skal ikke brukes på områder av huden der Ledaga ble applisert.
- Kremer (fuktighetskremer) eller andre produkter til utvortes bruk kan appliseres på de behandlede områdene 2 timer før og 2 timer etter applikasjon av Ledaga.
- Brann, flamme og røyking må unngås inntil Ledaga har tørket.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor klometrin eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

#### Slimhinne- eller øyeeksponering

Kontakt med slimhinner, spesielt de i øynene, må unngås. Eksponering av slimhinner slik som orale eller nasale slimhinner forårsaker smerte, rødhet og sår dannelse, og disse kan være alvorlige. Eksponering av øynene til klormetin forårsaker smerte, forbrenninger, inflammasjon, fotofobi og uklart syn. Blindhet og alvorlig, uopprettelig fremre øyeskade kan forekomme.

Pasienten skal bli fortalt at hvis det forekommer eksponering av slimhinner:

- skal det umiddelbart utføres irrigasjon i minst 15 minutter med rikelige mengder vann (eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, eller en balansert oftalmisk saltskylleløsning kan brukes hvis det er øyeeksponering), og
- det skal øyeblikkelig søkes medisinsk hjelp (inkludert oftalmologisk konsultasjon hvis det er øyeeksponering).

#### Lokal hudreaksjon

Pasienter bør bli vurdert under behandling for hudreaksjoner slik som dermatitt (f.eks. rødhet, opphovning, inflammasjon), pruritus, blemmer, sår dannelse og hudinfeksjoner. Ansiktet, genitalier, anus og intertriginøs hud har økt risiko for hudreaksjoner til klormetin til utvortes bruk.

For informasjon om dosemodifikasjon i tilfelle av hudreaksjoner, se pkt. 4.2.

### Overfølsomhet

Overfølsomhetsreaksjoner, inkludert isolerte tilfeller av anafylaksi, har blitt rapportert i litteraturen etter bruk av formuleringer av klormetin til utvortes bruk (se pkt. 4.3 og 4.8).

### Hudkreft

Hud-rettete behandlinger for MF-type CTCL har blitt forbundet med sekundær hudkreft, selv om det spesifikke bidrag fra klormetin ikke er blitt etablert. Pasienter skal overvåkes for utvikling av hudkreft under og etter avslutning av behandling med klormetin.

### Sekundær eksponering for Ledaga

Direkte hudkontakt med Ledaga bør unngås hos andre personer enn pasienten. Risiko for sekundær eksponering kan inkludere hudreaksjoner, skade på slimhinner og hudkreft. anbefalte applikasjonsanvisninger bør følges for å hindre sekundær eksponering (se pkt. 4.2).

### Hjelpestoffer

Legemidlet inneholder propylenglykol og butylhydroksytoluen som kan forårsake hudirritasjon (f.eks. kontaktdermatitt). I tillegg har butylhydroksytoluen blitt rapportert å forårsake irritasjon av øyner og slimhinner.

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

### Kvinner i fertil alder

Ledaga anbefales ikke til kvinner i fertil alder som ikke bruker prevensjonsmidler.

### Graviditet

Det er begrenset mengde data på bruk av klormetin hos gravide kvinner.

Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet etter systemisk administrasjon (se pkt. 5.3).

Ledaga er ikke anbefalt under graviditet.

### Amming

Det er ukjent om klormetin blir skilt ut i morsmelk hos mennesker.

En risiko for nyfødte/spedbarn kan ikke utelukkes p.g.a. muligheten for utvortes eller systemisk eksponering av det diende barnet til klormetin gjennom kontakt med morens hud.

Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for den ammende moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med Ledaga skal avsluttes.

## Fertilitet

Hos dyr har det blitt dokumentert ugunstige virkninger på fertilitet hos hanner etter systemisk administrasjon av klormetin (se pkt. 5.3). Relevans for mennesker som får klormetin til utvortes bruk er ukjent.

### **4.7 Påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Ledaga har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

I en randomisert-kontrollert studie (n=128 eksponert for Ledaga i en gjennomsnittlig varighet på 52 uker), var bivirkningene av Ledaga som forekom oftest hudrelatert: dermatitt (54,7 %; f.eks. hudirritasjon, erytem, utslett, urtikaria, følelse av brennende hud, smerte i huden), pruritus (20,3 %), hudinfeksjoner (11,7 %), sårdannelse og blemmer på huden (6,3 %) og hyperpigmentering av huden (5,5 %). Kutane overfølsomhetsreaksjoner ble rapportert i 2,3 % av de behandlede pasientene.

#### Tabulert liste over bivirkninger

Bivirkninger rapportert med Ledaga i en aktivt kontrollert studie hos pasienter med MF-type CTCL blir vist nedenfor. Hyppighet ble definert ved bruk av følgende konvensjon: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ); vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ); sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ); svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ); ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innen hver hyppighetsgruppering ble bivirkninger presentert i rekkefølge etter minskende alvorlighetsgrad.

<b>Hud- og underhudssykdommer</b>	
Svært vanlige	Dermatitt, hudinfeksjoner, pruritus
Vanlige	Sårdannelse og blemmer på hud, hyperpigmentasjon av hud
<b>Forstyrrelser i immunsystemet</b>	
Vanlige	Overfølsomhet

#### Eldre populasjon

I den kontrollerte kliniske studien var 31 % (79/255) av studiepopulasjonen 65 år eller eldre. Sikkerhetsprofilen observert i eldre pasienter var i samsvar med profilen til den generelle pasientpopulasjonen.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

### **4.9 Overdosering**

Det er ikke meldt om noen overdosering etter kutan bruk av Ledaga i løpet av det kliniske utviklingsprogrammet eller perioden etter markedsførings. Behandling av overdosering skal bestå av å vaske det eksponerte området med vann.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, sennepsgassanaloger, ATC-kode: L01AA05.

#### Virkningsmekanisme

Klormetin er et bifunksjonelt alkyleringsmiddel som hemmer hurtig prolifererende celler.

#### Klinisk effekt og sikkerhet

Effekt og sikkerhet av Ledaga ble vurdert i en randomisert, multisenter, observatørblindet, aktivt kontrollert, ikke-underlegenhet klinisk studie (Studie 201) av 260 voksne pasienter med Stadie IA (141), IB (115), og IIA (4) MF-type CTCL som har fått minst én tidligere hudrettet behandling. Kvalifiserende tidligere behandlinger inkluderte kortikosteroider til utvortes bruk, lysbehandling, beksaroten til utvortes bruk og nitrogensennep til utvortes bruk. Det ble ikke krevd at pasienter var refraktære eller intolerante til tidligere behandlinger. Pasienter ble stratifisert basert på stadie (IA vs IB og IIA) og deretter randomisert til å få enten Ledaga (tilsvarende 0,02 % klormetin HCl) eller komparatoren (en petroleumbasert 0,02 % klormetin HCl-salve).

Studielegemiddel ble applisert utvortes én gang daglig i 12 måneder. Dosering kunne bli avbrutt eller fortsatt med redusert hyppighet i tilfelle hudreaksjoner. Den gjennomsnittlige daglige bruk av Ledaga var 1,8 g. Den maksimale individuelle daglige bruk i studien var 10,5 g gel (dvs. 2,1 mg med klormetin HCl).

Det primære effektivitetsendepunktet i Studie 201 var Composite Assessment of Index Lesion Severity (CAILS)-responsraten. Vurdering ble foretatt av en blindet observatør. En respons ble definert som en minst 50 % forbedring i baseline CAILS-score, bekreftet under et etterfølgende besøk minst 4 uker senere. En fullstendig respons ble definert som en bekreftet CAILS-score på 0. En delvis respons ble definert som en minst 50 % reduksjon i baseline CAILS-score. "Ikke-underlegenhet" ble betraktet som å ha blitt vist hvis den nedre grensen på 95 % konfidensintervall rundt ratio av responsrater (Ledaga/komparator) var større enn eller lik 0,75. CAILS-score ble justert ved fjerning av pigmenteringscore og forenkling av plakknivåskalaen.

Som det sekundære hovedendepunktet ble pasienter også vurdert ved bruk av Severity Weighted Assessment Tool (SWAT), som var basert på en vurdering av alle lesjoner. Responskriterier var de samme som for CAILS.

Effekt ble vurdert i Efficacy Evaluable (EE)-populasjonen som inkluderte alle 185 pasienter som ble behandlet i minst 6 måneder uten viktige avvik fra protokoll [Tabell 1], og i Intent-To-Treat (ITT)-populasjonen som inkluderte alle 260 randomiserte pasienter.

**Tabell 1 CAILS- og SWAT-bekreftede responsrater ved 12 måneder i Studie 201 (effektvurderbar populasjon)**

	Responsrater (%)		Ratio	95 % KI
	Ledaga N=90	Komparator N=95		
<b>CAILS Generell respons (CR+PR)</b>	<b>76,7 %</b>	<b>58,9 %</b>	<b>1,301</b>	<b>1,065-1,609</b>
Fullstendig respons (CR)	18,9 %	14,7 %		
Delvis respons (PR)	57,8 %	44,2 %		
<b>SWAT Generell respons (CR+PR)</b>	<b>63,3 %</b>	<b>55,8 %</b>	<b>1,135</b>	<b>0,893-1,448</b>
Fullstendig respons (CR)	8,9 %	4,2 %		
Delvis respons (PR)	54,4 %	51,6 %		

CAILS = Composite Assessment of Index Lesion Severity; KI = konfidensintervall; CR = Fullstendig respons; PR = Delvis respons; SWAT = Severity Weighted Assessment Tool.

Ratio av respons og 95 % konfidensintervallet i ITT-populasjonen var 1,226 (0,974–1,552) for CAILS og 1,017 (0,783–1,321) for SWAT og derfor samsvarende med de i EE-populasjonen for både CAILS- og SWAT-responser.

Reduksjon i gjennomsnittlige CAILS-score ble observert så tidlig som ved 4 uker, med videre reduksjoner observert med fortsatt behandling.

I EE-populasjonen var prosenten av pasienter som oppnådde en bekreftet respons med CAILS lignende mellom sykdomsstadier IA (79,6 %) og IB–IIA (73,2 %).

Resultater i andre sekundære endepunkter (respons i prosent av berørt kroppsoverflateområde, tid til første bekreftet CAILS-respons, varighet av første bekreftet CAILS-respons og tid til sykdomsprogresjon) var i samsvar med resultatene for CAILS og SWAT.

Et lite antall forsøkspersoner (6,3 %, 8/128) behandlet med Ledaga brukte kortikosteroider til utvortes bruk. Derfor er sikkerheten av samtidig bruk av Ledaga med kortikosteroider til utvortes bruk enda ikke fastslått.

### Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Ledaga i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved kutan T-cellelymfom (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

Pasienter som fikk Ledaga i Studie 201 hadde ingen målbar konsentrasjon av klormetin i blod tatt 1, 3 og 6 timer etter applikasjon på Dag 1 og på det første månedlige besøket.

På samme måte hadde pasienter som fikk klormetingel 0,04 % i en oppfølgingsstudie (Studie 202) ingen målbare konsentrasjoner av klormetin eller dets nedbrytingsprodukt (halv-sennep) i blod tatt 1 time etter applikasjon på Dag 1 eller etter 2, 4 eller 6 måneder med behandling.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Klormetin har vist seg å være genotoksisk i bakterie-, plante- og pattedyrceller. Klormetin var karsinogen i karsinogenisitetstudier av rotter og mus etter subkutan og intravenøs administrasjon.

Dermal applikasjon av klormetin til mus med en dose på 15 mg/kg i opptil 33 uker resulterte i hudtumor (skvamøs cellekarsinom og hudpapillom). Det var ingen rapporter om systemiske tumorer etter utvortes administrasjon av klormetin.

Intravenøst administrert klormetin påvirket fertilitet i hannrotter ved en daglig dose på  $\geq 0,25$  mg/kg i 2 uker. Ingen dedikerte dyrestudier om virkningene av klormetin på kvinnelig fertilitet er blitt rapportert i litteraturen.

Klormetin forårsaket forstermisdannelse i mus og rotter når det ble gitt som en enkel injeksjon på 1–2,5 mg/kg. Andre funn i dyr inkluderte embryo-dødlighet og vekstretardasjon når administrert som en enkel injeksjon.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

Dietylenglykol monoetyleter  
Propylenglykol  
Isopropylalkohol  
Glyserol  
Melkesyre  
Hydroksypropylcellulose  
Natriumklorid  
Mentol, racemisk  
Dinatriumedetat  
Butylhydroksytoluen

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

#### Nedfrosset tube

3 år i fryseren ( $-15$  °C til  $-25$  °C).

#### Etter tining

60 dager i kjøleskapet ( $+2$  °C til  $+8$  °C).

Ledaga skal tas ut av kjøleskapet like før applikasjon og legges tilbake i kjøleskapet umiddelbart etter hver bruk i esken inni den barnesikre, gjennomsiktige, lukkbare plastposen.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

#### Uåpnet tube

Oppbevares og transporteres nedfrosset ( $-15$  °C til  $-25$  °C) eller nedkjølt ( $+2$  °C til  $+8$  °C).

#### Etter tining

Oppbevares og transporteres nedkjølt ( $+2$  °C til  $+8$  °C).

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Ledaga leveres i en hvit aluminiumstube med et indre lag av lakk, en aluminiumsforsegling og en hvit polypropylenskrukork. Hver tube inneholder 60 g gel.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Ledaga er et cytotoxisk legemiddel.



Pleiere må bruke nitrilhansker ved håndtering av Ledaga. Pasienter og pleiere må vaske hendene etter å ha håndtert Ledaga.

Ledaga er et alkoholbasert produkt og er tennbart. De anbefalte applikasjonsanvisningene skal følges (se pkt. 4.2).

Ubrukt, avkjølt Ledaga bør kastes etter 60 dager, sammen med plastposten.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall, inkludert plastpose og nitrilhansker, bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Damastown  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Irland

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER**

EU/1/16/1171/001

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 3. mars 2017

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

### Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Damastown  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Irland

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt reseptplikt.

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

### **• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn den første periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

### **• Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

### **• Andre risikominimeringsaktiviteter**

For å minimere og forhindre den viktige identifiserte risikoen "Giftig for slimhinnene/øynene" og den viktige potensielle risikoen "sekundær eksponering for andre enn pasienten", skal innehaveren av markedsføringstillatelsen sikre at følgende ytterligere risikominimeringstiltak overholdes i hver medlemsstat der Ledaga markedsføres:

- Ledaga skal leveres med en gjennomsiktig, barnesikker, lukkbar plastpose, for å forhindre sekundær eksponering og kontaminering når Ledaga oppbevares i kjøleskap:

- Instruksjoner om hvordan plastposten skal brukes, åpnes og avhendes riktig, skal være trykket på plastposen. Innehaveren av markedsføringstillatelsen må være enig med nasjonal myndighet om innhold og format på teksten før Ledaga lanseres i hver medlemsstat.
- Plastposten må ikke brukes til noe annet formål og må avhendes etter 60 dager sammen med ubrukt avkjølt Ledaga og eventuelt avfall, inkludert nitrilhansker, i samsvar med lokale krav.
- Et pasientkort med en størrelse som passer i ytteremballasjen til Ledaga følger med sammen med pakningsvedlegget til alle pasienter og pleiere som forventes å administrere og bruke Ledaga.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE****ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Ledaga 160 mikrogram/g gel  
klormetin

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hvert gram gel inneholder 160 mikrogram med klormetin.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Dietylenglykol monoetyleter, propylenglykol, isopropylalkohol, glyserol, melkesyre, hydroksypropylcellulose, natriumklorid, mentol racemisk, dinatriumeletat, butylhydroksytoluen.

Se pakningsvedlegget for videre informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Gel  
60 g

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Utvortes bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

Cytostatikum: Må behandles med forsiktighet.  
Tennbar: Unngå brann, flamme og røyking

**8. UTLØPSDATO**

EXP  
Kast 60 dager etter tining, EXP: .././....

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Uåpnet tube: Oppbevares og transporteres nedfrosset (–15 °C til –25 °C) eller nedkjølt (+2 °C til +8 °C).

Etter tining: Oppbevares og transporteres nedkjølt (+2 °C til +8 °C). Skal ikke fryses på nytt. Oppbevar Ledaga i esken og inne i den barnsikre plastposen.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Avhend slangen, plastposen og nitrilhanskene i overensstemmelse med lokale krav.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Damastown  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Irland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/16/1171/001

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Ledaga

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC:

SN:



NN:

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE****60 g TUBE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Ledaga 160 mikrogram/g gel  
klormetin

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hvert gram gel inneholder 160 mikrogram med klormetin.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Dietylenglykol monoetyleter, propylenglykol, isopropylalkohol, glyserol, melkesyre, hydroksypropylcellulose, natriumklorid, mentol racemic, dinatriumeletat, butylhydroksytoluen.  
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Gel  
60 g

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Utvortes bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

Cytostatikum  
Temnbar

**8. UTLØPSDATO**

EXP  
Kast 60 dager etter tining.

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Uåpnet tube: Oppbevares og transporteres nedfrosset eller nedkjølt.

Etter tining: Oppbevares og transporteres nedkjølt.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Avhend slangen, plastposen og nitrilhanskene i overensstemmelse med lokale krav

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.

Damastown

Mulhuddart

Dublin 15

Irland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/16/1171/001

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT****17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC:

SN:

NN:

## Pasientvarslingskort

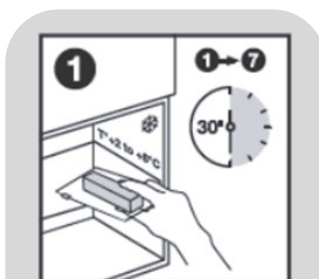
### Panel 1

## Pasient- og pleierinstruksjoner

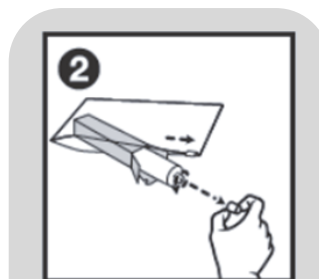
LEDAGA® 160 mikrogram/  
gel  
klormetin

### Panel 2

Ved tilfeller av direkte hudkontakt med LEDAGA hos andre personer enn pasienter, vask grundig med vann og såpe i 15 minutter. Fjern og vask kontaminert tøy, og kontakt lege. Hvis hudområder som ikke er berørt eksponeres, må pasienten vaske området med såpe og vann. Den gjennomsiktige, lukkbare plastposen som følger med LEDAGA for å hindre sekundær eksponering og kontaminering, er barnesikker. Ikke kast legemiddel eller nitrilhansker brukt til applikasjon og rådfør deg med apoteket.

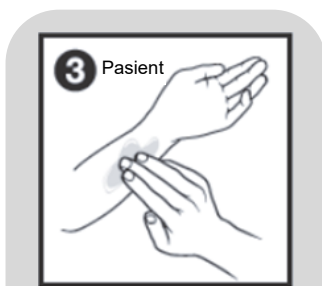


Appliser LEDAGA øyeblikkelig eller innen 30 minutter etter at det er tatt ut av kjøleskapet.



Åpne den gjennomsiktige, lukkbare plastposen, ta LEDAGA ut av esken og åpne tuben. Bruk korken til å stikke hull på forseglingen før første åpning. Skal ikke brukes hvis forseglingen mangler eller er skadet.

### Panel 3



Appliser et tynt lag på helt tørr hud minst 4 timer før, eller 30 minutter etter dusjing eller vasking.



Pleiere må bruke engangs nitrilhansker (for beskyttelse) før de appliserer et tynt lag på helt tørr hud. Etter applikasjon skal hanskene tas av og vrenses for å unngå kontakt med LEDAGA.

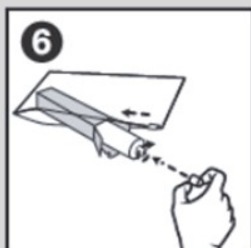


La gelen tørke (5–10 min) før den tildekkes med klær. Ikke bruk okklusive bandasjer. LEDAGA er brennbar: Unngå kontakt med åpen flamme eller tente sigaretter inntil legemidlet har tørket. Ikke bruk hudprodukter 2 timer før og 2 timer etter applikasjon.

## Panel 4



Vask hender med såpe og vann umiddelbart etter applikasjon.



Lukk tuben med rene hender, legg den tilbake i esken og deretter i den gjennomsiktige, lukkbare plaspen og lukk den.



Legg den gjennomsiktige, lukkbare posen tilbake i kjøleskapet. Oppbevares utilgjengelig for barn.

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten**

### **Ledaga 160 mikrogram/g gel** klormetin

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkluderer mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Ledaga er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Ledaga
3. Hvordan du bruker Ledaga
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevares Ledaga
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Ledaga er og hva det brukes mot**

Ledaga inneholder virkestoffet klormetin. Dette er et anti-kreftlegemiddel som brukes på huden for å behandle mycosis fungoides-type kutan T-cellelymfom (MF-type CTCL).

MF-type CTCL er en tilstand der visse celler i kroppens immunsystem kalt T-lymfocytter blir kreftceller og påvirker huden. Klormetin er en type anti-kreftlegemiddel som kalles et 'alkyleringsmiddel'. Det fester seg til DNA i celler som deler seg, slik som kreftceller, som hindrer dem fra å formere seg og vokse.

Ledaga er kun til bruk hos voksne.

#### **2. Hva du må vite før du bruker Ledaga**

##### **Bruk ikke Ledaga**

- dersom du er allergisk (overfølsom) overfor klormetin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

##### **Advarsler og forholdsregler**

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Ledaga.

- Kontakt med øynene må unngås. Ikke appliser legemidlet nær øynene, på innsiden av neseborene, på innsiden av øret eller på leppene.
- Hvis Ledaga kommer inn i øynene, kan det forårsake smerte, forbrenning, opphovning, rødhet, følsomhet overfor lys og uklart syn. Det kan også forårsake blindhet og alvorlig, varig skade på øynene dine. Hvis Ledaga kommer inn i øynene dine, skyll straks øynene i minst 15 minutter med store mengder vann, en oppløsning kjent som "0,9 % natriumkloridoppløsning" eller en øyevaskopløsning, og søk medisinsk hjelp (inkludert øyelege) så snart som mulig.
- Hvis dette legemidlet kommer inn i munnen eller nesen din, kan det forårsake smerte, rødhet og sår som kan være alvorlige. Skyll straks det berørte området i minst 15 minutter med store mengder vann, og søk medisinsk hjelp så snart som mulig.

- Dette legemidlet kan forårsake hudreaksjoner slik som inflammasjon av huden din (rødhet og opphovning), kløe, blemmer, sår og hudinfeksjoner (se pkt. 4). Risikoen for hudinflammasjon øker hvis du appliserer Ledaga på ansiktet, området rundt kjønnsorganer, anus eller hudfolder.
- Fortell legen om du noen gang har hatt en allergisk reaksjon på klormetin. Kontakt legen din eller søk umiddelbart medisinsk hjelp hvis du opplever allergiske reaksjoner på Ledaga (se pkt. 4).
- Hudkreft (unormal vekst av cellene i huden) er blitt rapportert etter applikasjon av klormetin på huden, selv om det ikke er kjent om klormetin forårsaker dette. Legen vil sjekke huden din for hudkreft i løpet av og etter behandlingen med Ledaga. Fortell legen din om du har noen nye skadde områder eller sår på huden.
- Direkte hudkontakt med Ledaga bør unngås hos andre personer enn pasienten, slik som pleiere. Risiko av direkte hudkontakt inkluderer inflammasjon av huden (dermatitt), skade på øyner, munn eller nese og hudkreft. Pleiere som ved et uhell kommer i kontakt med Ledaga må umiddelbart vaske det berørte området i minst 15 minutter. Fjern og vask eventuelle kontaminerte klær. Få øyeblikkelig medisinsk hjelp hvis Ledaga kommer inn i øynene, munnen eller nesen din.

### **Barn og ungdom**

Ikke gi dette legemidlet til barn og ungdom under 18 år siden sikkerhet og effekt ikke har blitt fastslått for denne aldersgruppen.

### **Andre legemidler og Ledaga**

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

### **Graviditet og amming**

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Det er begrenset erfaring med klormetin hos gravide kvinner. Derfor anbefales ikke bruk av dette legemidlet under svangerskap og hos kvinner i fertil alder som ikke bruker prevensjonsmidler.

Det er ukjent om Ledaga blir skilt ut i morsmelk, og det kan være en risiko at det diende barnet blir eksponert for Ledaga via kontakt med morens hud. Derfor anbefales det ikke å amme mens du tar dette legemidlet. Du bør snakke med legen din før amming for å avgjøre om det er best å amme eller å bruke Ledaga.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Dette legemidlet er ikke forventet å ha noen innvirkning på din evne til å kjøre eller bruke maskiner.

### **Ledaga inneholder propylenglykol og butylhydroksytoluen**

Propylenglykol og butylhydroksytoluen kan også forårsake hudirritasjon. I tillegg kan butylhydroksytoluen også forårsake irritasjon av øyner og slimhinner (dvs. munn og nese).

## **3. Hvordan du bruker Ledaga**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Ledaga er kun beregnet til bruk på huden.

Den anbefalte dosen er applikasjon som en tynn film én gang om dagen på de berørte områdene. Dosen er den samme for eldre pasienter (65 år og eldre) som for yngre voksne pasienter (18 år og eldre).



Legen din kan stoppe behandlingen din hvis du utvikler alvorlig inflammasjon av huden (dvs. rødhet og opphovning), blemmer og sår. Legen din kan starte behandlingen igjen etter forbedring av symptomene dine.

#### Bruksanvisning:

- Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg.
- Pleiere må bruke nitrilhansker til engangsbruk når de appliserer dette legemidlet på pasienter (dette er en spesiell type hansker, spør legen eller apoteket hvis du er usikker).
- Fjern korken fra tuben like før bruk. Bruk korken til å stikke hull på forseglingen.
- Appliser Ledaga umiddelbart eller innen 30 minutter etter at det er tatt ut av kjøleskapet.
- Appliser et tynt lag av legemidlet på helt tørr hud minst 4 timer før eller 30 minutter etter dusjing eller vasking.
- Appliser Ledaga på rammede hudområder. Dersom Ledaga eksponeres for ikke-rammede hudområder, må det eksponerte området vaskes med såpe og vann.
- La området tørke i 5 til 10 minutter etter at du appliserer legemidlet og før det dekkes med klær.
- For pasienter som appliserer gelen, vask hendene dine med vann og såpe umiddelbart etter applisering.
- For pleiere som appliserer gelen, fjern forsiktig hanskene (vring dem med innsiden ut under fjerning for å unngå kontakt med Ledaga) og vask deretter hendene grundig med vann og såpe.
- Ledaga leveres i en barnesikker, gjennomsiktig, lukkbar plastpose. Rådfør deg med farmasøyt hvis den ikke er det.
- Med rene hender legg Ledaga tilbake i esken det kom i og legg esken i plastposen. Legg det tilbake i kjøleskapet etter hver bruk.
- Ikke dekk det behandlede området med luft- eller vanntette bandasjer etter at du appliserer dette legemidlet.
- Inntil Ledaga har tørket på huden, unngå kontakt med en åpen flamme eller en tent sigarett. Ledaga inneholder alkohol og er derfor betraktet som tennbar.
- Ikke appliser fuktighetskremer eller noen andre hudprodukter (inkludert legemidler applisert på huden) 2 timer før eller 2 timer etter den daglige appliseringen av Ledaga.
- Oppbevar Ledaga utilgjengelig for barn og kontakt med mat ved å oppbevare Ledaga i esken og inne i plastposen.

#### **Dersom du bruker for mye Ledaga**

Ikke appliser Ledaga mer enn én gang om dagen. Dersom du appliserer mer enn anbefalt, snakk med legen din.

#### **Dersom du har glemt å ta Ledaga**

Du må ikke bruke en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose. Appliser den neste dosen når det er tid for det.

#### **Dersom du avbryter behandling med Ledaga**

Legen din vil bestemme hvor lenge du skal bruke Ledaga og når behandling kan stoppes. Ikke slutt å bruke legemidlet før legen din ber deg om å gjøre det.

Spør lege eller apotek dersom du har ytterligere spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler, kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

SLUTT å ta Ledaga og fortell legen din **øyeblikkelig** hvis du opplever allergiske reaksjoner (overfølsomhet).

Disse reaksjonene kan inkludere noen eller alle av de følgende symptomene:

- Opphovning av leppene, ansiktet, halsen eller tungen.
- Utslett
- Pustevansker

### **Andre bivirkninger kan inkludere**

Fortell legen din eller apoteket så snart som mulig hvis du merker noen av de følgende bivirkninger listet opp nedenfor.

**Svært vanlige** bivirkninger på behandlingsområdet (kan berøre mer enn 1 av 10 mennesker):

- Hudinflammasjon
- Hudinfeksjon
- Kløe (pruritus)

**Vanlige** bivirkninger på behandlingsområdet (kan berøre mer enn 1 av 10 mennesker):

- Hudsår
- Blemmer
- Mørkning av huden

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan Ledaga oppbevares**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på tubeetiketten og esken etter "EXP". Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Skal oppbevares i kjøleskap (+2 °C til +8 °C) til enhver tid, og tuben må legges i esken inne i den barnesikre, gjennomsiktige, lukkbare plastposen.

Ikke bruk en åpen eller uåpen tube med Ledaga etter 60 dagers oppbevaring i kjøleskapet.

Spør på apoteket hvordan du skal kaste nitrilhansker, plastpose og legemidler som du ikke lenger bruker. Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Ledaga**

- Virkestoff er klormetin. Hvert gram gel inneholder 160 mikrogram med klormetin.
- Andre innholdsstoffer er: dietylglykol monoetyler, propylenglykol, isopropylalkohol, glyserol, melkestyre, hydroksypropylcellulose, natriumklorid, mentol racemisk, dinatriumedetat og butylhydroksytoluen.  
Se slutten av pkt. 2 for videre informasjon om propylenglykol og butylhydroksytoluen.

### **Hvordan Ledaga ser ut og innholdet i pakningen**

Ledaga er en klar, fargeløs gel.

Hver aluminiumtube inneholder 60 gram gel og har en hvit skrukork.

**Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker:**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Damastown  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Irland

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

**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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.