

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ledaga 160 micrograme/g gel

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare gram de gel conține clorhidrat de clormetină, echivalent cu clormetină 160 micrograme.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare tub conține propilenglicol 10,5 grame și butilhidroxitoluen 6 micrograme.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Gel.

Gel transparent, incolor.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Ledaga este indicat pentru tratamentul topic al limfomului cutanat cu celule T, de tip micozis fungoid (LCCT de tip MF) la pacienții adulți (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Ledaga trebuie inițiat numai de un medic cu experiență corespunzătoare.

Doze

O dată pe zi, se aplică un film subțire de Ledaga, pe zonele afectate ale pielii.

Tratamentul cu Ledaga trebuie oprit, în cazul apariției pe piele a ulcerațiilor sau veziculelor, de orice grad sau a dermatitelor cu intensitate moderat severă sau severă (de exemplu eritem cutanat marcat cu edem). După ameliorarea simptomelor respective, tratamentul cu Ledaga poate fi reluat cu o frecvență redusă de administrare, o dată la interval de 3 zile. Dacă reintroducerea tratamentului este tolerată timp de cel puțin 1 săptămână, frecvența de administrare poate fi mărită la o aplicare la interval de două zile, timp de cel puțin 1 săptămână, apoi la o aplicare pe zi, dacă este tolerată.

Vârstnici

Doza recomandată pentru pacienții vârstnici (≥ 65 de ani) este similară cu cea recomandată pacienților adulți mai tineri (vezi pct. 4.8).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Ledaga la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Ledaga este indicat pentru administrare topică cutanată.

Pacienții sau persoanele care au grijă de aceștia trebuie să respecte instrucțiunile de mai jos atunci când aplică Ledaga:

- Pacienții trebuie să se spele pe mâini foarte bine, cu apă și săpun, imediat după manipularea sau aplicarea medicamentului Ledaga. Pacienții trebuie să aplice Ledaga pe porțiunile afectate ale tegumentului. În cazul expunerii porțiunilor neafectate ale tegumentului la Ledaga, pacienții trebuie să spele porțiunea expusă cu apă și săpun.
- Persoanele care au grijă de pacienți trebuie să poarte mănuși din nitril, de unică folosință, atunci când aplică Ledaga pe pielea pacienților. Persoanele care au grijă de pacienți trebuie să-și scoată mănușile cu multă atenție (scoțându-le pe dos, pentru a evita contactul cu Ledaga) și să-și spele foarte bine mâinile cu apă și săpun, după scoaterea mănușilor. În cazul expunerii accidentale la medicamentul Ledaga, persoanele care au grijă de pacienți trebuie să spele atent zonele expuse, cu apă și săpun, timp de cel puțin 15 minute. Îmbrăcămintea contaminată va fi scoasă și spălată.
- Orificiul tubului este acoperit cu o foiță-sigiliu. Pentru a perfora sigiliul, se va utiliza capacul tubului. Tubul nu trebuie utilizat și trebuie să se ia legătura cu farmacistul în cazul în care sigiliul lipsește, este perforat sau desfăcut.
- Ledaga trebuie aplicat imediat sau în decurs de 30 de minute după scoaterea din frigider. Tubul trebuie pus în frigider imediat după fiecare utilizare. Cu mâinile curate, tubul trebuie pus înapoi în cutia originală, iar cutia trebuie introdusă în punga ermetică transparentă din plastic, destinată depozitării la frigider.
- Ledaga trebuie aplicat pe pielea complet uscată, cu cel puțin 4 ore înainte de sau la 30 de minute după duș sau baie. Pacientul trebuie să lase zonele tratate să se usuce timp de 5 până la 10 minute după aplicare, înainte de a acoperi aceste zone cu haine. Pansamentele ocluzive (etanșe la aer sau apă) nu trebuie utilizate pe zonele cutanate pe care s-a aplicat Ledaga.
- Cremele emoliente (cremele hidratante) sau alte produse topice pot fi utilizate pe zonele tratate cu 2 ore înainte de sau la 2 ore după aplicarea medicamentului Ledaga.
- Aprinderea focului, flăcările și fumatul trebuie evitate până când porțiunea cutanată la nivelul căreia s-a administrat Ledaga este complet uscată.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la clormetină sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Expunerea mucoaselor sau a ochilor

Contactul medicamentului cu mucoasele, în special acelea ale ochilor, trebuie evitat. Expunerea mucoaselor, cum ar fi mucoasele orală sau nazală, provoacă durere, eritem și ulcerații, iar acestea pot fi severe. Expunerea ochilor la clormetină provoacă durere, arsuri, inflamații, fotofobie și vedere încețoșată. Poate surveni orbirea și vătămarea severă, ireversibilă, a segmentului anterior al ochiului.

Pacienților li se recomandă următoarele în cazul expunerii oricărei mucoase:

- se va efectua imediat irigarea mucoasei respective, timp de cel puțin 15 minute, cu apă din abundență (sau cu clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) soluție injectabilă sau cu o soluție salină pentru irigare la nivel oftalmic, în cazul expunerii ochiului), și
- se va solicita imediat îngrijire medicală (inclusiv consultație oftalmologică, în cazul expunerii ochiului).

Reacții cutanate locale

Pacienții trebuie să fie monitorizați în cursul tratamentului, în ceea ce privește apariția eventualelor reacții cutanate, cum sunt dermatite (de exemplu eritem, tumefiere, inflamație), prurit, vezicule, ulceratii și infecții cutanate. Fața, organele genitale, anusul și faldurile intertriginoase ale pielii sunt expuse unui risc mărit de apariție a reacțiilor cutanate la aplicarea topică a clormetinei.

Pentru informații privind modificarea dozei, în cazul apariției reacțiilor cutanate, vezi pct. 4.2.

Hipersensibilitate

În literatura de specialitate, au fost raportate reacții de hipersensibilitate, inclusiv cazuri izolate de anafilaxie, după utilizarea formelor farmaceutice cu administrare topică de clormetină (vezi pct. 4.3 și 4.8).

Neoplasm cutanat

Terapiile direcționate la nivel cutanat pentru tratarea LCCT de tip MF au fost asociate cu apariția neoplasmelor cutanate secundare, deși contribuția specifică a clormetinei la acest fenomen nu a fost stabilită. Pacienții trebuie monitorizați cu privire la apariția neoplasmelor cutanate în cursul și după întreruperea tratamentului cu clormetină.

Expunere secundară la Ledaga

Contactul direct al pielii cu Ledaga trebuie evitat la alte persoane decât pacienții. Riscul expunerii secundare poate include reacții cutanate, leziuni ale mucoaselor și neoplasme cutanate. Pacienții sau persoanele care au grijă de aceștia trebuie să respecte instrucțiunile de aplicare, pentru a preveni expunerea secundară (vezi pct. 4.2).

Excipienți

Acest medicament conține propilenglicol și butilhidroxitoluen.

Propilenglicolul poate provoca iritații ale pielii.

Butilhidroxitoluenul poate provoca reacții cutanate locale (de exemplu, dermatită de contact) sau iritație a ochilor și a mucoaselor.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă

Ledaga nu este recomandat la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

Sarcina

Datele provenite din utilizarea clormetinei la femeile gravide sunt limitate.

Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere după administrarea sistemică (vezi pct. 5.3).

Ledaga nu este recomandat în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă Ledaga se excretă în laptele uman.

Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari, din cauza potențialului de expunere topică sau sistemică la clorometină a copilului alăptat, prin contactul cu pielea mamei.

Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe tratamentul cu Ledaga, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru mama care alăptează.

Fertilitatea

La animale, după administrarea sistemică, au fost documentate reacții adverse la clorometină cu privire la fertilitatea masculină (vezi pct. 5.3). Nu se cunoaște semnificația acestei constatări la om, în cazul administrării topice de clorometină.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Ledaga nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În cadrul unui studiu randomizat și controlat (n = 128 persoane expuse la Ledaga, pentru o durată medie de 52 de săptămâni), cele mai frecvente reacții adverse la Ledaga au fost la nivel cutanat: dermatite (54,7 %; de exemplu, iritație a pielii, eriteme, erupții cutanate, urticarie, senzație de arsură, durere la nivel cutanat), prurit (20,3 %), infecții cutanate (11,7 %), ulcerații și vezicule la nivelul pielii (6,3 %) și hiperpigmentare a pielii (5,5 %). Reacțiile de hipersensibilitate cutanată au fost raportate la 2,3 % dintre pacienții tratați.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse raportate în corelație cu Ledaga, într-un studiu controlat activ efectuat la pacienții cu LCCT de tip MF, sunt prezentate mai jos. Frecvența apariției a fost definită utilizându-se următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

| Tulburări ale sistemului imunitar | |
|---|--|
| Frecvente | Hipersensibilitate |
| Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat | |
| Foarte frecvente | Dermatită, infecții cutanate, prurit |
| Frecvente | Ulcerații și vezicule cutanate, hiperpigmentare a pielii |

Vârșnici

În cadrul studiilor clinice controlate, 31 % (79/255) din populația studiului avea vârsta de 65 de ani sau peste. Profilul de siguranță observat la pacienții vârstnici a fost concordant cu cel observat la populația generală de pacienți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din

domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În cursul programului de dezvoltare clinică sau al perioadei de după punerea pe piață, nu s-a raportat niciun caz de supradozaj după utilizarea cutanată a Ledaga. Abordarea terapeutică a supradozajului constă în spălarea cu apă a zonei expuse.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupă farmacoterapeutică: agenți antineoplazici, analogi de nitrogen muștar, codul ATC: L01AA05.

Mecanism de acțiune

Clormetina este un agent de alchilare bifuncțional, care inhibă rapid proliferarea celulelor.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea și siguranța medicamentului Ledaga au fost evaluate în cadrul unui studiu clinic randomizat, multicentric, cu observator orb, controlat activ, de demonstrare a non-inferiorității (studiul 201) efectuat la 260 de pacienți adulți cu LCCT de tip MF în stadiile IA (141), IB (115) și IIA (4), care au utilizat cel puțin o terapie anterioară, direcționată la nivel cutanat. Terapiile anterioare calificate au inclus administrarea topică de corticosteroizi, fototerapie, administrarea topică de bexaroten și nitrogen muștar. Nu era necesar ca pacienții să fie refractari sau să prezinte intoleranță la terapiile anterioare. Pacienții au fost stratificați pe baza stadiului afecțiunii (IA comparativ cu IB și IIA), apoi randomizați, pentru li se administra fie Ledaga (echivalent cu 0,02 % clormetină HCl), fie medicamentul de comparație (un unguent pe bază de petrol, cu clormetină HCl 0,02 %).

Medicamentul studiat trebuia aplicat topic, o dată pe zi, timp de 12 luni. Administrarea putea fi suspendată sau continuată la o frecvență redusă în cazul apariției reacțiilor cutanate. Utilizarea mediană zilnică a Ledaga a fost de 1,8 g. Cantitatea maximă individuală utilizată zilnic în cadrul studiului a fost de 10,5 g gel (adică 2,1 mg de clormetină HCl).

Criteriul final principal de evaluare a eficacității din cadrul studiului 201 a fost rata de răspuns la Evaluarea compusă a indicelui severității leziunii (ECISL). Evaluarea a fost realizată de un observator orb. Un răspuns a fost definit ca o îmbunătățire de cel puțin 50 % în scorul ECISL comparativ cu momentul inițial, confirmată la o vizită ulterioară, cel puțin 4 săptămâni mai târziu. Un răspuns complet a fost definit ca un scor ECISL confirmat egal cu 0. Un răspuns parțial a fost definit ca o reducere de cel puțin 50 % în scorul ECISL comparativ cu momentul inițial. S-a considerat că non-inferioritatea a fost demonstrată dacă limita inferioară a intervalului de încredere de 95 % în jurul raportului ratelor de răspuns (Ledaga/ medicament de comparație) a fost mai mare sau egală cu 0,75. Scorul ECISL a fost ajustat prin eliminarea scorului pigmentării și simplificarea scalei privind profilul plăcii.

De asemenea, în ceea ce privește principalul criteriu final secundar de evaluare, pacienții au fost evaluați, utilizându-se Instrumentul de evaluare ponderată a severității (IEPS), bazat pe o evaluare a tuturor leziunilor. Criteriile pentru evaluarea răspunsului la tratament au fost identice cu cele pentru ECISL.

Eficacitatea a fost evaluată în populația de evaluare a eficacității (EE), care i-a inclus pe toți cei 185 de pacienți tratați timp de cel puțin 6 luni, fără devieri majore de la protocol [Tabelul 1], precum și la populația în „intenție de tratament” (IDT), care i-a inclus pe toți cei 260 de pacienți randomizați.

Tabelul 1 Ratele de răspuns ECISL și IEPS, confirmate în decurs de 12 luni, în cadrul studiului 201 (populația evaluabilă în ceea ce privește eficacitatea)

| | Rate de răspuns (%) | | Raport | II 95 % |
|--|---------------------|-------------------------------------|--------------|--------------------|
| | Ledaga N=90 | Medicament de comparație N=95 | | |
| Răspuns general ECISL (RC + RP) | 76,7 % | 58,9 % | 1,301 | 1,065-1,609 |
| Răspuns complet (RC) | 18,9 % | 14,7 % | | |
| Răspuns parțial (RP) | 57,8 % | 44,2 % | | |
| Răspuns general IEPS (RC + RP) | 63,3 % | 55,8 % | 1,135 | 0,893-1,448 |
| Răspuns complet (RC) | 8,9 % | 4,2 % | | |
| Răspuns parțial (RP) | 54,4 % | 51,6 % | | |

ECISL = evaluare compusă a indicelui severității leziunii; II = interval de încredere; RC = răspuns complet; RP = răspuns parțial; IEPS = instrument de evaluare ponderată a severității.

Rata de răspuns și intervalul de încredere de 95 % la populația IDT au fost de 1,226 (0,974-1,552) pentru ECISL și de 1,017 (0,783-1,321) pentru IEPS, așadar, în concordanță valorile observate la populația EE, atât pentru răspunsurile generale ECISL, cât și pentru cele IEPS.

Au fost observate reduceri ale scorurilor medii ECISL, cel mai devreme la 4 săptămâni, cu reduceri ulterioare observate de-a lungul terapiei.

La populația EE, procentul de pacienți care au obținut un răspuns confirmat prin ECISL a fost asemănător la grupul cu stadiul de boală IA (79,6 %) și grupul cu stadiile de boală IB-IIA (73,2 %).

Rezultatele cu privire la criteriile finale de evaluare secundare (răspunsul în procent de zonă afectată a suprafeței corpului, timpul până la primul răspuns confirmat ECISL, durata primului răspuns confirmat ECISL și timpul până la progresia bolii) au fost conforme cu cele obținute pentru ECISL și IEPS.

Un număr mic de subiecți (6,3 %, 8/128) tratați cu Ledaga au utilizat concomitent corticosteroizi cu administrare topică. Așadar, siguranța utilizării concomitente a Ledaga și a corticosteroizilor topici nu a fost încă stabilită.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de a depune rezultatele studiilor efectuate cu Ledaga la toate subgrupele de copii și adolescenți în indicația de limfom cutanat cu celule T (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Pacienții care au utilizat Ledaga în cadrul studiului 201 nu aveau concentrații măsurabile de clormetină în sângele prelevat la 1, la 3 și la 6 ore după aplicarea din ziua 1 și la vizita din prima lună.

În mod similar, pacienții care au utilizat clormetină 0,04 % sub formă de gel, în cadrul unui studiu de urmărire (studiul 202) nu aveau concentrații măsurabile de clormetină sau de produs de metabolizare (iperită) în sângele prelevat la 1 oră de la aplicare în ziua 1 sau după 2, 4 sau 6 luni de tratament.

5.3 Date preclinice de siguranță

S-a arătat că clormetina este genotoxică pentru celulele bacteriilor, plantelor și mamiferelor. Clormetina a fost carcinogenă în studiile de carcinogenicitate efectuate la șobolani și șoareci, după administrarea subcutanată și intravenoasă.

Aplicarea cutanată a clormetinei la șoareci, într-o doză de 15 mg/kg, timp de până la 33 de săptămâni, a dus la apariția tumorilor cutanate (carcinoame cu celule scuamoase și papilom cutanat). Nu au fost raportate tumori sistemice după administrarea topică a clormetinei.

Clormetina administrată intravenos a afectat fertilitatea masculină la șobolani, la o doză $\geq 0,25$ mg/kg la fiecare 2 săptămâni, administrată timp de 24 de săptămâni. În literatura de specialitate nu au fost raportate studii speciale, efectuate la animale, cu privire la efectele clormetinei asupra fertilității feminine.

Clormetina a provocat malformații fetale la șoareci și șobolani, atunci când a fost administrată ca o injecție unică a 1-2,5 mg/kg. Alte constatări la animale au inclus moartea embrionilor și întârziere în dezvoltare, atunci când clormetina a fost administrată ca o injecție unică.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Dietilenglicol monoetileter
Propilenglicol (E1520)
Alcool izopropilic
Glicerină (E422)
Acid lactic (E270)
Hidroxiopropilceluloză (E463)
Clorură de sodiu
Mentol racemic
Edetat disodic
Butilhidroxitoluen (E321)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

Tub congelat

5 ani la congelator (-15°C până la -25°C).

După decongelare

60 de zile la frigider ($+2^{\circ}\text{C}$ până la $+8^{\circ}\text{C}$).

Ledaga trebuie scos din frigider chiar înainte de aplicare și pus la loc în frigider imediat după fiecare utilizare, în cutia sa, introdus în punga ermetică transparentă din plastic, cu sistem de siguranță pentru copii.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Tub nedeschis

A se păstra și transporta congelat (-15°C până la -25°C) sau la frigider ($+2^{\circ}\text{C}$ până la $+8^{\circ}\text{C}$).

După decongelare

A se păstra și transporta la frigider ($+2^{\circ}\text{C}$ până la $+8^{\circ}\text{C}$).

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Ledaga este furnizat într-un tub din aluminiu, cu un strat interior din smalt, prevăzut cu un sigiliu din aluminiu și cu un capac din polipropilenă, alb, care se înșurubează. Fiecare tub conține 60 g de gel.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Ledaga este un medicament citotoxic.

Persoanele care au grijă de pacienți trebuie să poarte mănuși din nitril atunci când manipulează Ledaga. Pacienții și persoanele care au grijă de aceștia trebuie să se spele pe mâini după manipularea Ledaga.

Ledaga este un medicament pe bază de alcool și este inflamabil. Trebuie să se respecte instrucțiunile recomandate pentru aplicare (vezi pct. 4.2).

Orice cantitate neutilizată de Ledaga, păstrată la frigider, trebuie aruncată după 60 de zile, împreună cu punga din plastic.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual, inclusiv punga de plastic și mănușile din nitril utilizate pentru aplicare, trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irlanda

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1171/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZAȚII SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizării: 3 martie 2017
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 7 ianuarie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irlanda

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii Europene (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

• Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului

Pentru a reduce la minimum și a preveni riscul important identificat „Toxicitate la nivelul mucoaselor/ochiului” și riscul important potențial „Expunerea secundară a altei persoane în afară de pacient”, DAPP va asigura respectarea următoarelor măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului în fiecare stat membru (SM) în care Legada este pus pe piață:

- Legada trebuie furnizat într-o pungă ermetică transparentă din plastic, cu sistem de siguranță pentru copii, pentru a preveni expunerea secundară și contaminarea atunci când Legada este păstrat la frigider:
 - Instrucțiunile privind utilizarea, deschiderea și eliminarea corecte ale pungii din plastic trebuie tipărite pe pungă. DAPP trebuie să agreeze împreună cu autoritatea națională competentă conținutul și formatul textului înainte de lansarea pe piață a Legada, în fiecare stat membru,.

- Punga din plastic nu trebuie utilizată în niciun alt scop și trebuie eliminată după 60 de zile, împreună cu orice cantitate neutilizată de Ledaga, păstrată la frigider, precum și orice material rezidual, inclusiv mănușile din nitril, în conformitate cu cerințele locale.
- Un card de alertă pentru pacient, cu dimensiuni care să permită includerea în ambalajul secundar al Ledaga, împreună cu Prospectul, va fi furnizat tuturor pacienților și persoanelor care au grijă de aceștia pentru care se anticipează că vor administra și vor utiliza Ledaga.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Ledaga 160 micrograme/g gel
clormetină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un gram de gel conține clormetină 160 de micrograme.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Dietilenglicol monoetiler, propilenglicol, alcool izopropilic, glicerină, acid lactic, hidroxipropilceluloză, clorură de sodiu, mentol racemic, edetat disodic, butilhidroxitoluen.

Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Gel
60 g

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare cutanată.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Medicament citotoxic: a se manipula cu precauție

Inflamabil: Evitați focul, flăcările și fumatul

8. DATA DE EXPIRARE

EXP
A se elimina după 60 de zile de la decongelare, EXP: .././....

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

Tub nedeschis: A se păstra și transporta congelat (-15°C până la -25°C) sau la frigider (+2°C până la +8°C).

După decongelare: A se păstra și transporta la frigider (+2°C până la +8°C). A nu se recongela. A se păstra Ledaga în cutia sa, în punga din plastic cu sistem de siguranță pentru copii.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Eliminați tubul, punga din plastic și mănușile din nitril în concordanță cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1171/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Ledaga

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN

NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

TUB a 60 g

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ledaga 160 micrograme/g gel
clorometină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(ELOR) ACTIVE

Un gram de gel conține clorometină 160 de micrograme.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Dietilenglicol monoetiler, propilenglicol, alcool izopropilic, glicerină, acid lactic, hidroxipropilceluloză, clorură de sodiu, mentol racemic, edetat disodic, butilhidroxitoluen.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Gel
60 g

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare cutanată.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Medicament citotoxic
Inflamabil

8. DATA DE EXPIRARE

EXP
A se elimina după 60 de zile de la decongelare.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

Tub nedeschis: A se păstra și transporta congelat sau la frigider.

După decongelare: A se păstra și transporta la frigider.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Eliminați tubul, pungă din plastic și mănușile din nitril în concordanță cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.

Damastown

Mulhuddart

Dublin 15

Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1171/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

Card de alertă pentru pacient

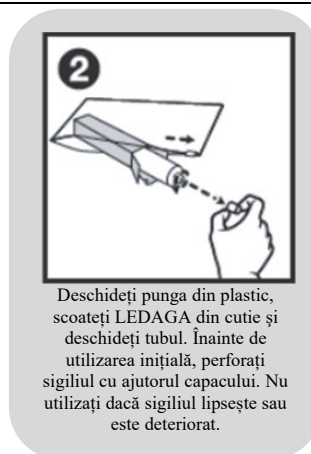
Cadrul 1

Instrucțiuni pentru pacient și persoana care are grijă de pacient

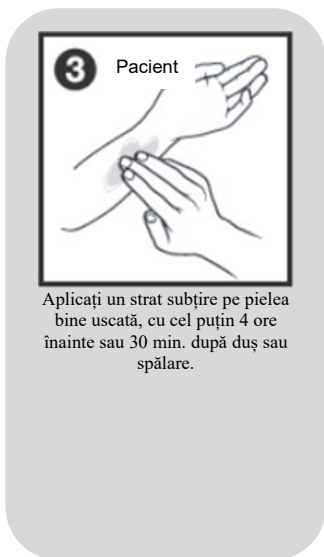
LEDAGA 160 micrograme/g
gel
clormetină

Cadrul 2

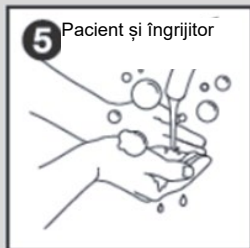
În caz că LEDAGA intră în contact direct cu pielea altor persoane decât pacienții, spălați cu multă apă și săpun timp de 15 minute. Îndepărtați și spălați îmbrăcămintea contaminată și adresați-vă medicului dumneavoastră. Dacă sunt expuse zone neafectate ale pielii pacientului, pacientul trebuie să spele zona cu apă și săpun. Punga ermetică transparentă din plastic, furnizată odată cu LEDAGA pentru a preveni expunerea secundară și contaminarea, are sistem de siguranță pentru copii. Nu aruncați la gunoi niciun medicament sau mănușile din nitril utilizate pentru aplicare și adresați întrebări farmacistului dumneavoastră.



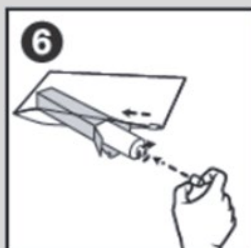
Cadrul 3



Cadrul 4



5 Pacient și îngrijitor
Imediat după aplicare, spălați
măinile cu apă și săpun.



6
Cu mâinile curate, închideți tubul,
puneți-l înapoi în cutie, apoi în
punga ermetică transparentă din
plastic, și sigilați-o cu ajutorul
sistemului de închidere.



7
Puneți punga ermetică
transparentă din plastic înapoi în
frigider. A nu se lăsa la îndemâna
copiilor.

B. PROSPECTUL

Prospectul: Informații pentru pacient

Ledaga 160 micrograme/g gel clormetină

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Ledaga și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Ledaga
3. Cum să utilizați Ledaga
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Ledaga
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Ledaga și pentru ce se utilizează

Ledaga conține substanța activă clormetină. Acesta este un medicament împotriva cancerului, utilizat pe piele, pentru a trata limfoamele cutanate cu celule T, de tip micozis fungoid (LCCT de tip MF).

LCCT de tip MF este o boală în care anumite celule ale sistemului imunitar al corpului, numite limfocite T, devin canceroase și afectează pielea. Clormetina este un tip de medicament împotriva cancerului, numit „agent de alchilare”. Clormetina se atașează de ADN-ul celulelor care se divizează, cum sunt celulele canceroase, fapt care le împiedică multiplicarea și dezvoltarea.

Ledaga va fi utilizat numai la pacienții adulți.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Ledaga

Nu utilizați Ledaga

- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la clormetină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Ledaga, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

- A se evita contactul medicamentului cu ochii. Nu aplicați medicamentul în preajma ochilor, în interiorul nărilor, interiorul urechii sau pe buze.
- În cazul în care Ledaga vă intră în ochi, poate provoca durere, arsuri, umflare, înroșire, sensibilitate la lumină și vedere încețoșată. De asemenea, poate cauza orbire și vătămarea severă, permanentă, a ochilor. În cazul în care Ledaga vă intră în ochi, clătiți-vă ochii imediat, timp de cel puțin 15 minute, cu foarte multă apă, cu o soluție cunoscută sub denumirea de „clorură de sodiu 0,9 %” sau cu o soluție pentru spălarea ochilor, și adresați-vă unui medic (inclusiv unui medic oftalmolog), cât de repede posibil.

- În cazul în care medicamentul vă intră în gură sau în nas, poate provoca durere, înroșire și ulcerații, care pot fi severe. Clătiți imediat zona afectată timp de cel puțin 15 minute, cu foarte multă apă, și adresați-vă unui medic cât de repede posibil.
- Acest medicament poate provoca reacții la nivelul pielii, cum ar fi inflamare a pielii (înroșire și umflare), mâncărime, vezicule, ulcerații și infecții ale pielii (vezi pct. 4). Riscul de inflamare a pielii este mai mare dacă aplicați Ledaga pe față, pe zona genitală, la nivelul anusului sau cutelor pielii.
- Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă ați avut vreodată o reacție alergică la clorometină. Adresați-vă medicului dumneavoastră sau solicitați imediat asistență medicală în cazul în care aveți reacții alergice la Ledaga (vezi pct. 4).
- A fost raportată apariția cancerelor de piele (dezvoltare anormală a celulelor pielii) după aplicarea clorometinei pe piele, deși nu se cunoaște dacă clorometina le-a provocat. Medicul dumneavoastră va verifica dacă pe pielea dumneavoastră apar cancere de piele în cursul tratamentului cu Ledaga și după tratament. Adresați-vă medicului, dacă vă apar pe piele orice zone nou afectate sau ulcerații.
- Contactul direct al pielii cu Ledaga trebuie evitat la alte persoane decât pacienții, cum ar fi persoanele care au grijă de pacienți. Pericolele contactului direct cu pielea includ inflamare a pielii (dermatită), leziuni la nivelul ochilor, gurii sau nasului și cancere de piele. Persoanele care au grijă de pacienți care vin accidental în contact cu Ledaga trebuie să își spele zona afectată imediat, timp de cel puțin 15 minute. Îmbrăcămintea contaminată va fi scoasă și spălată. Solicitați asistență medicală imediat dacă Ledaga vă intră în ochi, gură sau nas.

Copii și adolescenți

Nu dați acest medicament copiilor sau adolescenților cu vârsta sub 18 ani, deoarece siguranța și eficacitatea lui nu au fost stabilite pentru această grupă de vârstă.

Ledaga împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Există o experiență limitată cu privire la utilizarea clorometinei la femeile gravide. Așadar, utilizarea acestui medicament nu se recomandă în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

Nu se cunoaște dacă Ledaga trece în laptele matern și este posibil să existe pericolul ca sugarul să fie expus la Ledaga prin contactul cu pielea mamei. Așadar, nu se recomandă să alăptați în timp ce luați acest medicament. Trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră înainte de a alăpta, pentru a stabili dacă este bine sau nu să alăptați sau să nu utilizați Ledaga.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu este de așteptat ca acest medicament să aibă vreun efect asupra capacității dumneavoastră de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Ledaga conține propilenglicol și butilhidroxitoluen

Propilenglicolul poate să provoace iritații ale pielii. Butilhidroxitoluenul poate provoca reacții cutanate locale (de exemplu, dermatită de contact) sau iritație a ochilor și a mucoaselor.

3. Cum să utilizați Ledaga

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Ledaga este destinat doar pentru utilizarea pe piele.

Doza recomandată este aplicată sub forma unui film subțire, o dată pe zi, pe zonele afectate ale pielii. Doza pentru pacienții vârstnici (cu vârsta de 65 de ani și peste) este aceeași ca la pacienții adulți mai tineri (cu vârsta de 18 ani și peste).

Medicul dumneavoastră vă poate opri tratamentul, în cazul în care apare o inflamație severă a pielii (de exemplu, înroșire și umflare), vezicule și ulceratii. Medicul dumneavoastră vă poate recomanda reluarea tratamentului, în cazul ameliorării acestor simptome.

Instrucțiuni de utilizare:

- Utilizați Ledaga exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul.
- Persoanele care au grijă de pacienți trebuie să poarte mănuși din nitril, de unică folosință, atunci când aplică acest medicament pe pielea pacienților. Acesta este un tip special de mănuși; adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă aveți întrebări.
- Scoateți capacul tubului chiar înainte de utilizare. Utilizați capacul pentru a perfora sigiliul.
- Aplicați Ledaga imediat sau în decurs de 30 de minute de la scoaterea din frigider.
- Aplicați un strat subțire din acest medicament, pe pielea complet uscată, cu cel puțin 4 ore înainte de sau la 30 de minute după duș sau baie.
- Aplicați Ledaga pe porțiunile afectate ale pielii. În cazul expunerii porțiunilor neafectate ale pielii la Ledaga, spălați porțiunea expusă cu apă și săpun.
- Lăsați zona tratată să se usuce, timp de 5 sau 10 minute, după aplicarea medicamentului și înainte de a o acoperi cu haine.
- Pentru pacienții care aplică gelul: spălați-vă mâinile cu apă și săpun imediat după aplicare.
- Pentru persoanele care au grijă de pacienți care aplică gelul: scoateți-vă mănușile cu grijă (scoțându-le pe dos, pentru a evita contactul cu Ledaga), apoi spălați-vă foarte bine mâinile cu apă și săpun.
- Ledaga este furnizat într-o pungă ermetică transparentă din plastic, cu sistem de siguranță pentru copii. Dacă nu este furnizat în acest fel, adresați-vă farmacistului.
- Cu mâinile curate, puneți Ledaga în cutia a fost furnizat, iar cutia în punga ermetică transparentă din plastic. Puneți Ledaga la frigider, după fiecare utilizare.
- După ce ați aplicat acest medicament, nu acoperiți zona tratată cu bandaje ocluzive etanșe la aer sau apă.
- Până când porțiunea de piele pe care s-a aplicat Ledaga nu se usucă complet, evitați contactul cu flăcări deschise și nu aprindeți țigări. Ledaga conține alcool, așadar este considerat a fi inflamabil.
- Nu aplicați creme hidratante sau orice alte produse cosmetice (inclusiv medicamente aplicate pe piele) cu 2 ore înainte de sau la 2 ore după aplicarea medicamentului Ledaga.
- Nu păstrați Ledaga la îndemâna copiilor și nici în contact cu alimentele; păstrați Ledaga în cutia sa, introdus în punga din plastic.

Dacă utilizați mai mult Ledaga decât trebuie

Nu aplicați Ledaga mai des de o dată pe zi. În cazul în care l-ați aplicat mai des decât v-a fost recomandat, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Dacă uitați să utilizați Ledaga

Nu utilizați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Aplicați următoarea doză atunci când este programată.

Dacă încetați să utilizați Ledaga

Medicul dumneavoastră va stabili cât timp veți utiliza Ledaga și când poate fi oprit tratamentul. Nu opriți utilizarea medicamentului până când medicul dumneavoastră nu vă spune să faceți acest lucru.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

OPRIȚI-VĂ din a utiliza Ledaga și adresați-vă medicului dumneavoastră **imediat**, dacă aveți reacții alergice (hipersensibilitate).

Aceste reacții pot include unele sau toate simptomele următoare:

- Umflare a buzelor, feței, gâtului sau limbii
- Erupecie pe piele
- Respirație dificilă

Alte reacții adverse pot include

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului, cât de repede posibil, dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse enumerate mai jos.

Reacții adverse **foarte frecvente** la nivelul zonei tratate (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- Inflamație a pielii (dermatită)
- Infectare a pielii
- Mâncărime (prurit)

Reacții adverse **frecvente** la nivelul zonei tratate (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- Ulcerații pe piele
- Vezicule
- Închiderea la culoare a pielii

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Ledaga

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare, înscrisă pe eticheta tubului și pe cutie, după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (+2°C până la +8°C) tot timpul, asigurându-vă că tubul se află în cutie, în punga ermetică transparentă din plastic, cu sistem de siguranță pentru copii.

Nu utilizați un tub deschis sau nedeschis de Ledaga după 60 de zile de păstrare la frigider.

Întrebați farmacistul cum să aruncați mănușile din nitril folosite, punga din plastic și medicamentul pe care nu îl mai folosiți. Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Ledaga

- Substanța activă este clormetină. Un gram de gel conține clormetină 160 de micrograme.
- Celelalte componente sunt: dietilenglicol monoetiler, propilenglicol (E1520), alcool izopropilic, glicerină (E422), acid lactic (E270), hidroxipropilceluloză (E463), clorură de sodiu, mentol racemic, edetat disodic și butilhidroxitoluen (E321).
Vă rugăm să citiți punctul 2 pentru informații suplimentare cu privire la propilenglicol și butilhidroxitoluen.

Cum arată Ledaga și conținutul ambalajului

Ledaga este un gel transparent, incolor.

Fiecare tub din aluminiu conține 60 grame de gel și are un capac alb, care se înșurubează.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irlanda

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Ελλάδα

Recordati Hellas
Τηλ: +30 210 6773822

España

Recordati Rare Diseases Spain S.L.U.
Tel: + 34 91 659 28 90

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Recordati AB.
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

Norge

Recordati AB.
Tlf: + 46 8 545 80 230
Sverige

Österreich

Recordati Rare Diseases Germany GmbH
Tel: +49 731 140 554 0
Deutschland

Polska

Recordati Rare Diseases
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58
Francja

Portugal

Jaba Recordati S.A.
Tel: +351 21 432 95 00

România

Recordati Rare Diseases
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58
Franța

Slovenija

Recordati Rare Diseases
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58
Francija

Slovenská republika

Recordati Rare Diseases
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58
Francúzsko

Suomi/Finland

Recordati AB.
Puh/Tel : +46 8 545 80 230
Sverige

Sverige

Recordati AB.
Tel : +46 8 545 80 230

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.