

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Ledaga 160 mikrogramov/g gél

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý gram gélu obsahuje chlórmetíniumchlorid zodpovedajúci 160 mikrogramom chlórmetínu.

Pomocné látky so známym účinkom

Každá tuba obsahuje 10,5 gramov propylénglykolu a 6 mikrogramov butylhydroxytoluénu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Gél.

Číry, bezfarebný gél.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Ledaga je indikovaná na lokálnu liečbu kožného T-bunkového lymfómu typu mycosis fungoides (MF-typ CTCL) u dospelých pacientov (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu Ledagou má začať lekár s náležitými skúsenosťami.

Dávkovanie

Tenký film Ledagy sa má naniesť na postihnuté miesta na koži raz denne.

Liečba Ledagou sa má zastaviť v prípade akéhokoľvek stupňa kožnej ulcerácie alebo tvorby pľuzgierov alebo pri stredne ťažkej alebo ťažkej dermatitíde (napr. zreteľné sčervenanie kože s opuchom). Po zlepšení stavu sa môže liečba Ledagou začať znova s menšou frekvenciou raz za 3 dni. Ak je opätovné začatie liečby tolerované aspoň 1 týždeň, frekvencia jej podávania sa môže zvýšiť na každý druhý deň aspoň počas 1 týždňa a potom, ak je tolerovaná, na každodenné podávanie.

Starší pacienti

Odporúčania pre dávkovanie u starších pacientov (≥ 65 rokov) sú rovnaké ako pre mladších dospelých pacientov (pozri časť 4.8).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Ledagy u detí vo veku 0 až 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Ledaga je na lokálne podávanie na kožu.

Pri podávaní Ledagy majú pacienti a opatrovatelia postupovať podľa nasledujúcich pokynov:

- Pacienti si musia dôkladne umyť ruky mydlom a vodou ihneď po zaobchádzaní s Ledagou alebo po jej podaní. Pacienti si majú podávať Ledagu na postihnuté miesta na koži. Ak boli Ledage exponované aj zdravé miesta na koži, pacienti si majú exponované miesto umyť mydlom a vodou.
- Opatrovatelia musia používať jednorazové nitrilové rukavice, keď podávajú Ledagu pacientom. Opatrovatelia si majú rukavice zvliekať opatrne (obrátiac ich pri zvliekaní naruby, aby zabránili kontaktu s Ledagou) a po zvrhnutí rukavíc si majú dôkladne umyť ruky mydlom a vodou. Ak dôjde k náhodnej expozícii kože Ledage, opatrovatelia si musia ihneď dôkladne poumývať miesta exponované lieku mydlom a vodou v trvaní najmenej 15 minút. Odstráňte a vyperte kontaminovaný odev.
- Otvor tuby je pokrytý bezpečnostným fóliovým viečkom. Na prepichnutie viečka sa má použiť vrchnák. Tuba nesmie byť použitá a má sa kontaktovať lekárnik, ak viečko chýba, je prepichnuté alebo nadvihnuté.
- Ledaga sa má podať ihneď alebo do 30 minút od vybratia z chladničky. Po každom použití sa má tuba ihneď vrátiť do chladničky. Tuba sa má s čistými rukami vložiť naspäť do pôvodnej škatuľky a škatuľka sa má vložiť do priehľadného, uzatvárateľného plastového vrečka na uchovávanie v chladničke.
- Ledaga sa má podať na úplne suchú kožu aspoň 4 hodiny pred sprchovaním alebo kúpaním alebo 30 minút po sprchovaní alebo kúpaní. Pacient má nechať ošetrené miesta schnúť 5 až 10 minút po podaní a až potom ich prekryť odevom. Na miesta na koži, kde bola aplikovaná Ledaga, sa nemajú používať okluzívne (vzducho- alebo vodotesné) obvazy.
- Emolienciá (zvlhčovadlá) alebo iné prípravky na lokálne použitie sa môžu aplikovať na ošetrené miesta 2 hodiny pred aplikáciou Ledagy alebo 2 hodiny po jej aplikácii.
- Je nutné vyhnúť sa ohňu, plameňu a fajčeniu, kým Ledaga nevyschne.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na chlórmetín alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Slizničná alebo očná expozícia

Je nutné zabrániť kontaktu so sliznicami, najmä so sliznicami očí. Expozícia slizníc, ako je ústna alebo nosová sliznica, spôsobuje bolesť, sčervenanie a ulceráciu, ktoré môžu byť ťažkého stupňa. Expozícia očí chlórmetínu spôsobuje bolesť, popáleniny, zápal, citlivosť na svetlo a rozmazané videnie. Môže dôjsť k strate zraku a ťažkému poškodeniu prednej časti oka.

Pacienti majú byť poučení, že ak dôjde k expozícii sliznice:

- má sa ihneď urobiť najmenej 15-minútový výplach výdatným objemom vody (alebo injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), alebo v prípade očnej expozície sa môže použiť fyziologický soľný roztok na výplach očí) a
- má sa ihneď vyhľadať lekárska pomoc (vrátane konzultácie oftalmológa, ak došlo k expozícii oka).

Lokálne kožné reakcie

U pacientov sa majú počas liečby kontrolovať kožné reakcie ako dermatitída (napr. sčervenanie, opuchnutie, zápal), pruritus, pľuzgiere, ulcerácia a kožné infekcie. Tvár, genitálie, análny otvor a koža v zhyboch je vo vyššom riziku kožných reakcií na lokálne pôsobiaci chlórmetín.

Informácie o úprave dávkovania v prípade kožných reakcií, pozri časť 4.2.

Precitlivenosť

Z literatúry boli hlásené reakcie precitlivenosti vrátane ojedinelých prípadov anafylaxie po použití topickej formy chlórmetínu (pozri časti 4.3 a 4.8).

Rakovina kože

Na kožu zacielené terapie MF-typu CTCL sú spojené so sekundárnymi rakovinami kože, hoci špecifická účasť chlórmetínu nebola stanovená. Počas liečby chlórmetínom a po jej ukončení majú byť pacienti sledovaní na vyvíjajúce sa rakoviny kože.

Sekundárna expozícia Ledage

Má sa zabrániť priamemu kontaktu kože s Ledagou u osôb, ktoré nie sú pacientmi. Riziká sekundárnej expozície môžu zahŕňať kožné reakcie, poškodenia sliznice a rakoviny kože. Aby sa zabránilo sekundárnej expozícii, má sa postupovať podľa odporúčaných pokynov pre podávanie (pozri časť 4.2).

Pomocné látky

Tento liek obsahuje propylénglykol a butylhydroxytoluén.

Propylénglykol môže spôsobiť podráždenie kože.

Butylhydroxytoluén môže vyvolať miestne kožné reakcie (napr. kontaktnú dermatitídu) alebo podráždenie očí a slizníc.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ledaga sa neodporúča u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu.

Gravidita

Je iba obmedzené množstvo údajov o použití chlórmetínu u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu po systémovom podávaní (pozri časť 5.3).

Ledaga sa neodporúča používať počas gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či sa chlórmetín vylučuje do ľudského mlieka.

Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené pre potenciálnu expozíciu dojčeného dieťaťa chlórmetínu prostredníctvom kontaktu s kožou matky.

Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť liečbu Ledagou sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre dojčiacu matku.

Fertilita

U zvierat boli doložené nežiaduce účinky chlórmetínu na samčiu fertilitu po systémovom podávaní (pozri časť 5.3). Nie je známy význam týchto zistení pre ľudí, ktorým je chlórmetín podávaný lokálne.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Ledaga nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

V randomizovanom kontrolovanom klinickom skúšaní (n=128 exponovaných Ledage v priemernom trvaní 52 týždňov) najčastejšie nežiaduce reakcie na Ledagu súviseli s kožou: dermatitída (54,7 %; napr. podráždenie kože, erytém, vyrážka, urtikária, pocit pálenia kože, bolesť kože), pruritus (20,3 %), kožné infekcie (11,7 %), kožná ulcerácia a tvorba pľuzgierov (6,3 %) a hyperpigmentácia kože (5,5 %). Kožné reakcie precitlivenosti boli hlásené u 2,3 % liečených pacientov.

Tabuľkový prehľad nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie hlásené s Ledagou z aktívne kontrolovaného klinického skúšania u pacientov s MF-typom CTCL sú uvedené nižšie. Frekvencie boli definované podľa nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$); neznáme (z dostupných zdrojov). V každej frekvenčnej skupine sú nežiaduce reakcie prezentované v poradí s klesajúcou závažnosťou.

Poruchy imunitného systému	
Časté	Precitlivenosť
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Veľmi časté	Dermatitída, kožné infekcie, pruritus
Časté	Kožná ulcerácia a tvorba pľuzgierov, hyperpigmentácia kože

Starší pacienti

V kontrolovanom klinickom skúšaní bolo 31 % (79/255) skúmanej populácie vo veku 65 rokov alebo viac. Bezpečnostné profily pozorované u starších pacientov a v celkovej populácii boli konzistentné.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Neboli hlásené žiadne prípady predávkovania po dermálnom použití Ledagy počas klinického vývoja alebo po registrácii lieku. Zvládanie predávkovania má spočívať vo vymytí zasiahnutého miesta vodou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká, analógy horčičného dusíka, ATC kód: L01AA05.

Mechanizmus účinku

Chlórmetín je dvojfunkčná alkylačná látka, ktorá inhibuje rýchlo sa množiace bunky.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Klinická účinnosť a bezpečnosť Ledagy bola hodnotená v randomizovanom, multicentrickom klinickom skúšaní (Štúdia 201) so zaslepeným skúšajúcim, kontrolovanom aktívnym komparátorom, sledujúcim noninferioritu liečby, u 260 dospelých pacientov s MF-typom CTCL štádia IA (141), IB (115) a IIA (4), ktorí už predtým dostávali aspoň jednu na kožu zacielenú liečbu. Predchádzajúce terapie, ktoré kvalifikovali pacienta pre zaradenie do štúdie, zahŕňali lokálne kortikosteroidy, fototerapiu, lokálny bexarotén a lokálny horčičný dusík. Nepožadovalo sa, aby boli pacienti neodpovedajúci alebo intolerantní na predchádzajúce terapie. Pacienti boli rozdelení na základe štádia (IA vs. IB a IIA) a potom randomizovaní do skupiny dostávajúcej Ledagu (zodpovedajúcu 0,02 % chlórmetínu HCl) alebo komparátor (masť na báze vazelíny s 0,02 % chlórmetínom HCl).

Skúšaný liek sa mal podávať lokálne raz denne počas 12 mesiacov. V prípade kožných reakcií malo byť dávkovanie pozastavené alebo malo pokračovať v zníženej frekvencii. Stredná hodnota denného použitia Ledagy bola 1,8 g. Maximálna hodnota individuálneho denného použitia v klinickom skúšaní bola 10,5 g gélu (t. j. 2,1 mg chlórmetínu HCl).

Primárnym ukazovateľom účinnosti v Štúdii 201 bola miera odpovede podľa zloženého hodnotenia indexu závažnosti lézie (CAILS – Composite Assessment of Index Lesion Severity). Hodnotenie vykonával zaslepený skúšajúci. Odpoveď bola definovaná ako aspoň 50 % zlepšenie oproti vstupnému skóre CAILS, potvrdené počas následnej návštevy u lekára aspoň po 4 týždňoch. Celková odpoveď bola definovaná ako potvrdené skóre CAILS 0. Čiastočná odpoveď bola definovaná ako aspoň 50 % pokles oproti vstupnému skóre CAILS. Noninferiorita bola považovaná za preukázanú, ak dolná hranica 95 % intervalu spoľahlivosti pomeru mier odpovede (Ledaga/komparátor) bola vyššia alebo rovná 0,75. Skóre CAILS bolo upravené odstránením skóre pigmentácie a zjednodušením škály zväčšovania plakov.

Ako hlavný sekundárny ukazovateľ bolo hodnotenie pacientov s použitím nástroja hodnotenia váženého podľa závažnosti (SWAT – Severity Weighted Assessment Tool), ktoré bolo založené na hodnotení všetkých lézií. Kritériá pre odpoveď boli rovnaké ako pre CAILS.

Účinnosť bola hodnotená v populácii s hodnotiteľnou účinnosťou, ktorá zahŕňala všetkých 185 pacientov liečených aspoň 6 mesiacov bez závažnej odchýlky od protokolu (Tabuľka 1), a v populácii (ITT) s úmyslom liečenia, ktorá zahŕňala všetkých 260 randomizovaných pacientov.

Tabuľka 1 Miere odpovede potvrdené CAILS a SWAT do 12 mesiacov v Štúdii 201 (populácia s hodnotiteľnou účinnosťou)

	Miere odpovede (%)		Pomer	95 % CI
	Ledaga N=90	Komparátor N=95		
Celková odpoveď podľa CAILS (CO+ČO)	76,7 %	58,9 %	1,301	1,065 – 1,609
Celková odpoveď (CO)	18,9 %	14,7 %		
Čiastočná odpoveď (ČO)	57,8 %	44,2 %		
Celková odpoveď podľa SWAT (CO+ČO)	63,3 %	55,8 %	1,135	0,893 – 1,448
Celková odpoveď (CO)	8,9 %	4,2 %		
Čiastočná odpoveď (ČO)	54,4 %	51,6 %		

CAILS = zložené hodnotenie indexu závažnosti lézie; CI = interval spoľahlivosti; CO = celková odpoveď; ČO = čiastočná odpoveď; SWAT = nástroj hodnotenia váženého podľa závažnosti.

Miera odpovede a 95 % interval spoľahlivosti v populácii s úmyslom liečenia boli 1,226 (0,974 - 1,552) podľa CAILS a 1,017 (0,783 – 1,321) podľa SWAT, a teda konzistentné s hodnotami v populácii s hodnotiteľnou účinnosťou u celkových odpovedí podľa CAILS aj SWAT.

Zníženie priemerných skóre CAILS boli pozorované už po 4 týždňoch a ďalšie znižovanie bolo pozorované s pokračujúcou liečbou.

V populácii s hodnotiteľnou účinnosťou bolo percento pacientov, ktorí dosiahli potvrdenú odpoveď podľa CAILS, podobné medzi štádiami ochorenia IA (79,6 %) a IB – IIA (73,2 %).

Výsledky v iných sekundárnych ukazovateľoch (odpoveď v percentuálnom vyjadrení postihnutej plochy povrchu tela, čas do prvej potvrdenej odpovede podľa CAILS, trvanie prvej potvrdenej odpovede podľa CAILS a čas do progresie ochorenia) boli konzistentné s výsledkami podľa CAILS a SWAT.

Len malý počet subjektov (6,3 %, 8/128) liečených Ledagou používalo lokálne kortikosteroidy. Bezpečnosť súbežného používania Ledagy s lokálnymi kortikosteroidmi preto nemôže byť stanovená.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Ledagou vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie s kožným T-bunkovým lymfómom (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

U pacientov, ktorí dostávali Ledagu v Štúdii 201, neboli zistené merateľné koncentrácie chlórmetínu v krvi odobranej 1, 3 a 6 hodín po podaní v 1. deň a počas návštevy u lekára v prvom mesiaci.

Podobne ani u pacientov, ktorí dostávali chlórmetín gél 0,04 % v následnej štúdii (Štúdia 202), neboli zistené merateľné koncentrácie chlórmetínu alebo produktu jeho degradácie (CEES) v krvi odobranej 1 hodinu po podaní v 1. deň alebo po 2, 4 alebo 6 mesiacoch liečby.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Chlórmetín preukázal svoju genotoxicitu v bakteriálnych, rastlinných a cicavčích bunkách. Chlórmetín bol karcinogénny v štúdiách karcinogenity u potkanov a myši po subkutánnom a intravenóznom podaní.

Dermálne podávanie chlórmetínu myšiam v dávke 15 mg/kg počas najviac 33 týždňov viedlo ku kožným tumorom (skvamózne bunkové karcinómy a kožný papilóm). Neboli hlásené žiadne systémové tumory po lokálnom podávaní chlórmetínu.

Intravenózne podávaný chlórmetín spôsobil poruchu samčej fertility u potkanov po dávkach $\geq 0,25$ mg/kg raz za 2 týždne podávaných počas 24 týždňov. Z literatúry neboli hlásené žiadne štúdie na zvieratách zamerané na účinky chlórmetínu na samičiu fertilitu.

Chlórmetín spôsobil malformácie plodu u myši a potkanov po podaní jednej injekcie v dávke 1 - 2,5 mg/kg. Ďalšie zistenia u zvierat zahŕňali embryonálnu úmrtnosť a rastové retardácie po podaní jednej injekcie.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Dietylenglykolmonoetyléter
Propylenglykol (E 1520)
Izopropylalkohol
Glycerol (E 422)
Kyselina mliečna (E 270)

Hydroxypropylcelulóza (E 463)
Chlorid sodný
Mentol, racemický
Edetan disodný
Butylhydroxytoluén (E 321)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

Zmrazená tuba

5 roky v mrazničke (-15 °C až -25 °C).

Po rozmrazení

60 dní v chladničke (+2 °C až +8 °C).

Ledaga má byť vybratá z chladničky tesne pred podaním a má sa vrátiť naspäť do chladničky v pôvodnej škatuľke vloženaj do priehľadného, uzatvárateľného plastového vrečka so zabezpečením proti otvoreniu deťmi ihneď po každom použití.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Neotvorená tuba

Uchovávajúte a prepravujúte v mraze (-15 °C až -25 °C) alebo v chlade (+2 °C až +8 °C).

Po rozmrazení

Uchovávajúte a prepravujúte v chlade (+2 °C až +8 °C).

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Ledaga je dodávaná v bielej hliníkovej tube lakovanej z vnútornej strany a s hliníkovým viečkom a bielym polypropylénovým vrchnákom so závitom. Každá tuba obsahuje 60 g gélu.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Ledaga je cytotoxický liek.

Opatrovatelia musia mať na sebe nitrilové rukavice počas zaobchádzania s Ledagou. Pacienti a opatrovatelia si musia umyť ruky po zaobchádzaní s Ledagou.

Ledaga je liek na báze alkoholu a je horľavá. Má sa postupovať podľa odporúčaných pokynov pre podávanie (pozri časť 4.2).

Nepoužitá Ledaga uchovávaná v chladničke sa má po 60 dňoch zlikvidovať spolu s plastovým vrečkom.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku vrátane plastového vrečka a nitrilových rukavíc použitých pri podaní lieku sa musí zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown

Mulhuddart
Dublin 15
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/16/1171/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 3. marca 2017

Dátum posledného predĺženia registrácie: 7. januára 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Írsko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predložennom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizika**

Na minimalizáciu a prevenciu závažného identifikovaného rizika toxicity pre sliznice a oko a závažného potenciálneho rizika sekundárnej expozície inej osoby ako pacienta MAH zabezpečí, aby boli v každom členskom štáte, v ktorom je Ledaga na trhu, zavedené nasledujúce dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizika:

- Ledaga má byť dodávaná v priehľadnom, uzatvárateľnom plastovom vrecku so zabezpečením proti otvoreniu deťmi na zabránenie sekundárnej expozícii a kontaminácii počas uchovávaní Ledagy v chladničke:
 - Pokyny o tom, ako presne používať, otvárať a likvidovať plastové vrecko, majú byť vytlačené na plastovom vrecku. Pred uvedením Ledagy na trh v jednotlivých členských štátoch si musí MAH nechať schváliť obsah a formát tohto textu príslušnej národnej autorite.
 - Plastové vrecko sa nemá používať na žiadne iné účely a musí sa zlikvidovať po 60 dňoch spolu s nepoužitou Ledagou uchovávanou v chladničke a s odpadom vzniknutým z lieku vrátane nitrilových rukavíc v súlade s národnými požiadavkami.

- Všetkým pacientom a opatrovateľom, od ktorých sa očakáva, že budú podávať a používať Ledagu, je poskytnutá pohotovostná karta pre pacienta v takej veľkosti, aby sa zmestila do vonkajšieho obalu Ledagy, spolu s písomnou informáciou pre používateľa.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUEKA

1. NÁZOV LIEKU

Ledaga 160 mikrogramov/g gél
chlórmetín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každý gram gélu obsahuje 160 mikrogramov chlórmetínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Dietylenglykolmonoetyléter, propylenglykol, izopropylalkohol, glycerol, kyselina mliečna, hydroxypropylcelulóza, chlorid sodný, mentol, racemický, edetan disodný, butylhydroxytoluén.

Ďalšie informácie si prečítajte v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Gél
60 g

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Lokálne použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Cytotoxický: Manipulujte s opatrnosťou.
Horľavý: Zabráňte kontaktu s ohňom, plameňom a fajčením.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP
Zlikvidujte 60 dní po rozmrazení, EXP: .././....

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Neotvorená tuba: Uchovávať a prepravovať v mraze (-15 °C až -25 °C) alebo v chlade (+2 °C až +8 °C).

Po rozmrazení: Uchovávať a prepravovať v chlade (+2 °C až +8 °C). Opakovane nezmrazujte. Uchovávať Ledagu v pôvodnej škatuľke vložennej do plastového vrečka so zabezpečením proti otvoreniu deťmi.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Tubu, plastové vrečko a nitrilové rukavice zlikvidujte v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublín 15
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/16/1171/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Ledaga

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

60 g TUBA

1. NÁZOV LIEKU

Ledaga 160 mikrogramov/g gél
chlórmetín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každý gram gélu obsahuje 160 mikrogramov chlórmetínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Dietylénglykolmonoetyléter, propylénglykol, izopropylalkohol, glycerol, kyselina mliečna, hydroxypropylcelulóza, chlorid sodný, mentol, racemický, edetan disodný, butylhydroxytoluén.
Ďalšie informácie si prečítajte v písomnej informácii.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Gél
60 g

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Lokálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Cytotoxický
Horľavý

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP
Zlikvidujte 60 dní po rozmrazení.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Neotvorená tuba: Uchovávať a prepravovať v mraze alebo v chlade.

Po rozmrazení: Uchovávať a prepravovať v chlade.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Tubu, plastové vrecko a nitrilové rukavice zlikvidujte v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.

Damastown

Mulhuddart

Dublin 15

Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/16/1171/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME****17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD****18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

Výstražná karta pacienta

Panel 1

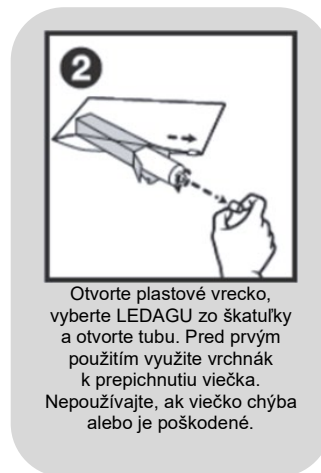
Pokyny pre pacienta a opatrovateľa

LEDAGA 160 mikrogramov/g
gél
chlórmetín

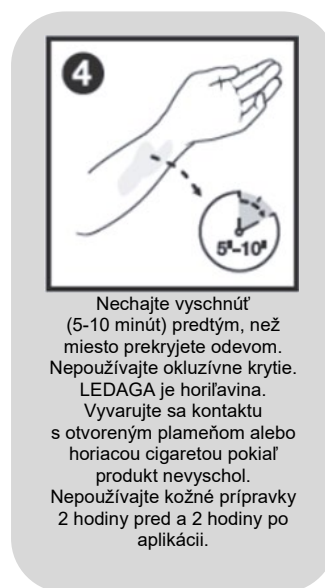
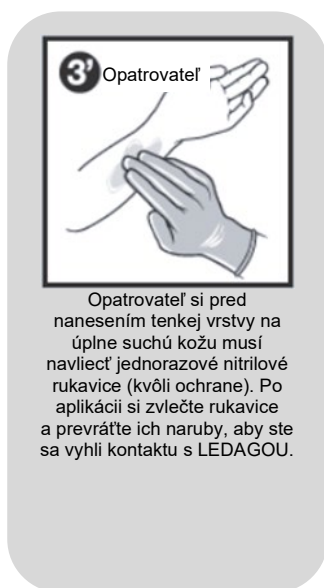
Panel 2

V prípade priameho kontaktu kože s LEDAGOU u osôb, ktoré nie sú pacientmi, umyte zasiahnuté miesto veľkým množstvom vody a mydlom po dobu 15 minút. Odstráňte a vyperte kontaminovaný odev a kontaktujte svojho lekára.

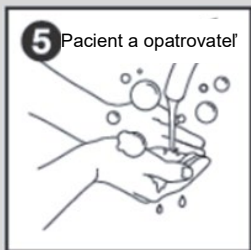
V prípade expozície pacientových nepostihnutých miest na koži si ich má pacient umyť mydlom a vodou. Priehľadné, uzatvárateľné plastové vrecko dodávané s LEDAGOU na zabránenie sekundárnej expozícii a kontaminácii je zabezpečené proti otvoreniu deťmi. Nevyhadzujte žiaden liek alebo nitrilové rukavice použité pri jeho podaní a poraďte sa s lekárnikom.



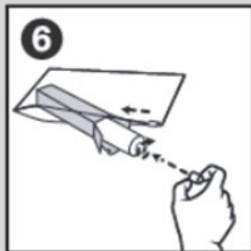
Panel 3



Panel 4



Okamžite po podaní si umyte ruky mydlom a vodou.



S čistými rukami zatvorte tubu, vráťte ju do škatuľky a potom do priehľadného, uzatvárateľného plastového vrečka a zatvorte ho.



Vráťte priehľadné, uzatvárateľné plastové vrečko do chladničky. Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Ledaga 160 mikrogramov/g gél chlórmetín

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Ledaga a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Ledagu
3. Ako používať Ledagu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Ledagu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Ledaga a na čo sa používa

Ledaga obsahuje liečivo chlórmetín. Je to protirakovinový liek používaný na kožu na liečbu kožného T-bunkového lymfómu typu mycosis fungoides (MF-typ CTCL).

MF-typ CTCL je ochorenie, pri ktorom sa určité bunky imunitného systému tela nazývané T-lymfocyty stanú rakovinovými a poškodzujú kožu. Chlórmetín je typ protirakovinového lieku nazývaný alkylačná látka. Pripája sa na DNA deliacich sa buniek, ako sú rakovinové bunky, čím zastavuje ich množenie a rast.

Ledaga je len na použitie u dospelých.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Ledagu

Nepoužívajte Ledagu:

- ak ste alergický na chlórmetín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Ledagu, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

- Zabráňte kontaktu s očami. Nepodávajte liek do blízkosti očí, do nosa, ucha alebo na pery.
- Ak sa vám Ledaga dostane do očí, môže spôsobiť bolesť, popálenie, opuch, sčervenanie, citlivosť na svetlo a rozmazané videnie. Môže spôsobiť aj stratu zraku a ťažké trvalé poškodenie očí. Ak sa vám Ledaga dostane do očí, ihneď si vymývajte oči aspoň 15 minút veľkým množstvom vody, roztokom známym ako 0,9 % roztok chloridu sodného alebo roztokom na výplach očí a čo najskôr vyhľadajte lekársku pomoc (vrátane očného lekára).
- Ak sa vám tento liek dostane do úst alebo nosa, môže spôsobiť bolesť, sčervenanie a vredy, ktoré môžu byť ťažkého stupňa. Ihneď si vymývajte postihnuté miesto aspoň 15 minút veľkým množstvom vody a čo najskôr vyhľadajte lekársku pomoc.

- Tento liek môže spôsobiť kožné reakcie, ako sú zápal kože (sčervenanie a opuch), svrbenie, tvorba pľuzgierov, vredov a kožné infekcie (pozri časť 4). Riziko zápalu kože je vyššie, ak podávate Ledagu na tvár, genitálie, análny otvor alebo do zhybov kože.
- Povedzte svojmu lekárovi, ak ste niekedy mali alergickú reakciu na chlórmetín. Kontaktujte svojho lekára alebo ihneď vyhľadajte lekársku pomoc, ak dostanete alergickú reakciu na Ledagu (pozri časť 4).
- Boli hlásené prípady rakoviny kože (abnormálny rast buniek v koži) po podávaní chlórmetínu na kožu, ale nie je známe, či ju spôsobuje chlórmetín. Počas liečby Ledagou a po jej skončení vám bude lekár kontrolovať kožu, či sa na nej neprejavuje rakovina kože. Povedzte lekárovi o každom novom poškodenom mieste alebo o vrede na koži.
- Treba sa vyvarovať priamemu kontaktu kože s Ledagou u osôb, ktoré nie sú pacientmi, napr. opatrovatelia. Medzi riziká priameho kontaktu kože patria zápal kože (dermatitída), poškodenie očí, úst alebo nosa a rakovina kože. Opatrovatelia, ktorí sa náhodne dostanú do kontaktu s Ledagou, si musia ihneď vymývať zasiahnuté miesto aspoň 15 minút. Odstráňte a vyperte všetok kontaminovaný odev. Ihneď vyhľadajte lekársku pomoc, ak sa vám Ledaga dostala do očí, úst alebo nosa.

Deti a dospelí

Nepodávajte tento liek deťom a dospelým mladším ako 18 rokov, pretože bezpečnosť a účinnosť v tejto vekovej skupine neboli stanovené.

Iné lieky a Ledaga

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Je iba obmedzené množstvo údajov o použití chlórmetínu u tehotných žien. Preto sa neodporúča používať tento liek počas tehotenstva a u žien v plodnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu.

Nie je známe, či Ledaga prechádza do ľudského mlieka, a navyše dojčenému bábätku hrozí, že môže byť vystavené Ledage prostredníctvom kontaktu s kožou matky. Preto sa neodporúča dojčiť počas používania tohto lieku. Porozprávajte sa s lekárom pred začatím dojčenia, aby určil, či je lepšie dojčiť alebo používať Ledagu.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nepredpokladá sa, že by tento liek mal nejaký účinok na vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

Ledaga obsahuje propylénglykol a butylhydroxytoluén

Propylénglykol môže spôsobiť podráždenie kože. Butylhydroxytoluén môže vyvolať miestne kožné reakcie (napr. kontaktnú dermatitídu) alebo podráždenie očí a slizníc.

3. Ako používať Ledagu

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Ledaga je určená len na použitie na kožu.

Odporúčaná dávka je tenký film nanosený na postihnuté miesta na koži raz denne. Dávka je rovnaká u starších pacientov (vo veku 65 rokov a viac) ako u mladších dospelých pacientov (vo veku 18 rokov a viac).

Lekár môže zastaviť vašu liečbu, ak sa u vás objaví zápal kože (t. j. sčervenanie a opuch), pľuzgiere a vredy. Po zlepšení príznakov vám môže lekár liečbu obnoviť.

Pokyny na používanie:

- Používajte Ledagu presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik.
- Opatrovatelia musia používať jednorazové nitrilové rukavice, keď podávajú tento liek pacientovi (je to špeciálny typ rukavíc; v prípade otázok sa obráťte na svojho lekára alebo lekárnik).
- Vrchnák z tuby zložte tesne pred použitím lieku. Použite vrchnák na prepichnutie viečka.
- Podajte Ledagu ihneď alebo do 30 minút po vybratí z chladničky.
- Naneste tenkú vrstvu tohto lieku na úplne suchú kožu aspoň 4 hodiny pred sprchovaním alebo kúpaním alebo 30 minút po sprchovaní alebo kúpaní.
- Ledagu nanášajte na postihnuté miesta na koži. Ak boli pôsobeniu Ledagy vystavené zdravé miesta na koži, poumyývajte zasiahnuté miesto mydlom a vodou.
- Nechajte plochu schnúť 5 až 10 minút po nanosení lieku a až potom ju prekryte odevom.
- Pacienti, ktorí si podávajú gél, umyte si ruky mydlom a vodou ihneď po podaní.
- Opatrovatelia, ktorí podávajú gél, opatrne si zvlčte rukavice (obrátiac ich pri zvlčkaní naruby, aby ste zabránili kontaktu s Ledagou) a potom si dôkladne umyte ruky mydlom a vodou.
- Ledaga je dodávaná v priehľadnom, uzatvárateľnom plastovom vrecku so zabezpečením proti otvoreniu deťmi. Ak to tak nie je, spýtajte sa lekárnik.
- S čistými rukami vložte Ledagu naspäť do pôvodnej škatuľky a škatuľku do plastového vrecka. Po každom použití ju vráťte do chladničky.
- Po podaní lieku nepokrývajte ošetrovanú plochu so vzducho- alebo vodotesným obvazom.
- Kým Ledaga neuschne na koži, vyvarujte sa kontaktu s otvoreným plameňom alebo s horiacou cigaretou. Ledaga obsahuje alkohol, a preto sa považuje za horľavú.
- Nepoužívajte hydratačné alebo iné kožné prípravky (vrátane liekov podávaných na kožu) 2 hodiny pred každodenným podaním Ledagy alebo 2 hodiny po podaní.
- Chráňte pred deťmi a kontaktom s jedlom uchovávaním Ledagy v pôvodnej škatuľke vlozenej do plastového vrecka.

Ak použijete viac Ledagy, ako máte

Nepodávajte si Ledagu viac ako raz denne. Ak si podáte viac lieku, ako je odporúčané, povedzte to svojmu lekárovi.

Ak zabudnete použiť Ledagu

Nepoužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku. Ďalšiu dávku si podajte v pravidelnom čase.

Ak prestanete používať Ledagu

Váš lekár určí, ako dlho máte používať Ledagu a kedy sa môže liečba ukončiť. Neprestávajú používať liek, ak vám to nepovedal lekár.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnik.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

PRESTAŇTE používať Ledagu a **ihneď** povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás objavia alergické reakcie (precitlivenosť).

Tieto reakcie môžu zahŕňať niektoré alebo všetky z nasledujúcich príznakov:

- opuch pier, tváre, hrdla alebo jazyka,
- vyrážka,
- dýchacie ťažkosti.

Ďalšie vedľajšie účinky môžu zahŕňať

Čo najskôr povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, ak spozorujete niektorý z nasledujúcich vedľajších účinkov, uvedených nižšie.

Veľmi časté vedľajšie účinky na ošetrovanom mieste (môžu postihnúť najmenej 1 z 10 osôb):

- zápal kože (dermatitída),
- infekcie kože,
- svrbenie (pruritus).

Časté vedľajšie účinky na ošetrovanom mieste (môžu postihnúť menej ako 1 z 10 osôb):

- kožné vredy,
- pľuzgiere,
- stmavnutie kože.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Ledagu

Tento liek uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení tuby a škatuľke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajúte v chladničke (+2 °C až +8 °C) po celý čas a zabezpečte, aby bola tuba v pôvodnej škatuľke vložená do priehľadného, uzatvárateľného plastového vrečka so zabezpečením proti otvoreniu deťmi.

Nepoužívajte otvorenú ani neotvorenú tubu Ledagy uchovávanú v chladničke po uplynutí 60 dní.

Poradte sa s lekárnikom, ako zlikvidovať použité nitrilové rukavice, plastové vrečko a liek, ktorý už nepoužívate. Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Ledaga obsahuje

- Liečivo je chlórmetín. Každý gram gélu obsahuje 160 mikrogramov chlórmetínu.
- Ďalšie zložky sú: dietylenglykolmonoetyléter, propylenglykol (E 1520), izopropylalkohol, glycerol (E 422), kyselina mliečna (E 270), hydroxypropylcelulóza (E 463), chlorid sodný, mentol, racemický, edetan disodný a butylhydroxytoluén (E 321).
Ďalšie informácie o propylenglykole a butylhydroxytoluéne, pozri na konci časti 2.

Ako vyzerá Ledaga a obsah balenia

Ledaga je číry, bezfarebný gél.

Každá hliníková tuba obsahuje 60 gramov gélu a má biely vrchnák so závitom.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Írsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.