

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ledaga 160 microgramas/g gel

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada grama de gel contém cloridrato de clorometina equivalente a 160 microgramas de clorometina.

Excipientes com efeito conhecido

Cada tubo contém 10,5 gramas de propilenoglicol e 6 microgramas de butil-hidroxitolueno.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Gel.

Gel transparente incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Ledaga é indicado para o tratamento tópico de linfoma cutâneo de células T tipo micose fungoide (LCCT tipo MF) em doentes adultos (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Ledaga deve ser iniciado por um médico com a experiência apropriada.

Posologia

Deve-se aplicar uma película fina de Ledaga uma vez por dia nas áreas afetadas da pele.

O tratamento com Ledaga deve ser interrompido em caso de ulceração ou aparecimento de bolha na pele de qualquer grau, ou dermatite moderadamente grave ou grave (por exemplo, vermelhidão acentuada da pele acompanhada de edema). Logo que se verificarem melhorias, o tratamento com Ledaga pode ser reiniciado com uma frequência reduzida de uma vez a cada 3 dias. Se a reintrodução do tratamento for tolerada durante pelo menos 1 semana, a frequência da aplicação pode ser aumentada para dia sim, dia não durante, pelo menos, 1 semana e, em seguida, para uma aplicação diária se tolerado.

Idosos

A recomendação posológica para doentes idosos ((65 anos) é a mesma que para doentes adultos mais jovens (ver secção 4.8).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Ledaga em crianças com 0 a 18 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Ledaga destina-se a aplicação tópica na pele.

Os doentes ou cuidadores devem seguir as instruções seguintes quando aplicarem Ledaga:

- Os doentes devem lavar meticulosamente as mãos com água e sabão imediatamente após manusearem ou aplicarem Ledaga. Os doentes devem aplicar Ledaga nas áreas afetadas da pele. Em caso de exposição de Ledaga a áreas não afetadas da pele, os doentes devem lavar a área exposta com água e sabão.
- Os cuidadores devem usar luvas de nitrilo descartáveis quando aplicarem Ledaga aos doentes. Os cuidadores devem remover as luvas com cuidado (virando-as de dentro para fora durante a remoção para evitar o contacto com Ledaga) e lavar meticulosamente as mãos com água e sabão após a remoção das luvas. Se ocorrer exposição cutânea acidental ao Ledaga, os cuidadores têm de lavar meticulosamente e de imediato as áreas expostas com água e sabão durante, pelo menos, 15 minutos. Remover e lavar a roupa contaminada.
- A abertura do tubo está coberta com um selo de segurança de alumínio. A tampa deve ser utilizada para perfurar o selo. O tubo não deve ser utilizado e o farmacêutico deve ser contactado se o selo não existir, estiver perfurado ou levantado.
- Ledaga deve ser aplicado imediatamente ou no prazo de 30 minutos após ser retirado do frigorífico. O tubo deve ser colocado novamente no frigorífico imediatamente após cada utilização. Com as mãos limpas, deve voltar a colocar o tubo na embalagem original e colocar a mesma no saco de plástico vedável transparente, fornecido para conservação no frigorífico.
- Ledaga deve ser aplicado na pele completamente seca, pelo menos 4 horas antes ou 30 minutos depois de tomar banho ou de se lavar. O doente deve deixar as áreas tratadas secarem durante 5 a 10 minutos após a aplicação e antes de as cobrir com roupa. Não se deve usar pensos oclusivos (impermeáveis ao ar ou à água) em áreas da pele onde se aplicou Ledaga.
- Podem aplicar-se emolientes (hidratantes) ou outros produtos tópicos nas áreas tratadas 2 horas antes ou 2 horas após a aplicação de Ledaga.
- Lume, chamas e fumar devem ser evitados até Ledaga ter secado.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à clorometina ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Exposição das mucosas ou ocular

Deve evitar-se o contacto com membranas mucosas, especialmente dos olhos. A exposição de membranas mucosas, como a mucosa oral ou a mucosa nasal provoca dores, vermelhidão e ulceração, que podem ser graves. A exposição dos olhos à clorometina provoca dor, ardor, inflamação, fotofobia e visão turva. Pode ocorrer cegueira e lesão irreversível da parte anterior do olho.

Os doentes devem ser informados que, em caso de exposição de qualquer membrana mucosa:

- deve ser realizada imediatamente a irrigação da área, durante, pelo menos, 15 minutos, com bastante água (ou solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%), ou uma solução salina equilibrada para irrigação oftálmica caso ocorra exposição ocular), e
- deve ser imediatamente obtida assistência médica (incluindo uma consulta oftalmológica caso ocorra exposição ocular).

Reações cutâneas locais

Os doentes devem ser avaliados durante o tratamento quanto à ocorrência de reações cutâneas como dermatite (por exemplo, vermelhidão, inchaço, inflamação), prurido, bolhas, ulceração e infeções

cutâneas. A pele do rosto, genitais, ânus e áreas intertriginosas apresentam um risco acrescido de reações cutâneas à clormetina tópica.

Para informações quanto à alteração da dose em caso de reações cutâneas, ver secção 4.2.

Hipersensibilidade

Têm sido notificadas reações de hipersensibilidade, incluindo casos isolados de anafilaxia, na literatura após a utilização de formulações tópicas de clormetina (ver secções 4.3 e 4.8).

Cancro da pele

As terapias direccionadas para a pele para LCCT tipo MF têm sido associadas a cancros da pele secundários, embora a contribuição específica da clormetina não tenha sido estabelecida. Os doentes devem ser monitorizados quanto ao desenvolvimento de cancros da pele durante e após descontinuação do tratamento com clormetina.

Exposição secundária ao Ledaga

O contacto cutâneo direto com Ledaga deve ser evitado noutros indivíduos que não o doente. Os riscos de exposição secundária podem incluir reações cutâneas, lesão das mucosas e cancros da pele. As instruções de aplicação recomendadas devem ser seguidas para prevenir a exposição secundária (ver secção 4.2).

Excipientes

O medicamento contém propilenoglicol e butil-hidroxitolueno, que podem causar irritação cutânea (por exemplo, dermatite de contacto). Além disso, tem sido referido que o butil-hidroxitolueno causa irritação nos olhos e membranas mucosas.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

Ledaga não é recomendado em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos.

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de clormetina em mulheres grávidas é limitada.

Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva após administração sistémica (ver secção 5.3).

Ledaga não é recomendado durante a gravidez.

Amamentação

Desconhece-se se a clormetina é excretada no leite humano.

Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes devido ao potencial para exposição tópica ou sistémica do lactente à clormetina através do contacto com a pele da mãe.

Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação da terapêutica com Ledaga tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mãe que amamenta.

Fertilidade

Nos animais, foram documentados efeitos adversos da clormetina na fertilidade dos machos após administração sistémica (ver secção 5.3). Desconhece-se a relevância para os seres humanos que recebem clormetina tópica.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Ledaga sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Num ensaio aleatorizado e controlado (n=128 doentes expostos a Ledaga durante uma mediana de 52 semanas de duração), as reações adversas mais frequentes com Ledaga foram relacionadas com a pele: dermatite (54,7%; por exemplo, irritação cutânea, eritema, erupção cutânea, urticária, sensação de ardor na pele, dor na pele), prurido (20,3%), infeções cutâneas (11,7%), ulceração cutânea e bolhas (6,3%), e hiperpigmentação cutânea (5,5%). Foram comunicadas reações de hipersensibilidade cutânea em 2,3% dos doentes tratados.

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas comunicadas com Ledaga num ensaio controlado por substância ativa em doentes com LCCT tipo MF são mostradas abaixo. As frequências foram definidas utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequências, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Muito frequentes	Dermatite, infeções cutâneas, prurido
Frequentes	Ulceração cutânea e bolhas, hiperpigmentação cutânea
Doenças do sistema imunitário	
Frequentes	Hipersensibilidade

População idosa

No ensaio clínico controlado, 31% (79/255) da população do estudo tinha idade igual ou superior a 65 anos. O perfil de segurança observado em doentes idosos foi consistente com o da população de doentes em geral.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Não foram comunicados casos de sobredosagem, após a utilização cutânea de Ledaga, durante o programa de desenvolvimento clínico ou no período pós-comercialização. O tratamento da sobredosagem deve consistir na lavagem da área exposta com água.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos, análogos de mostarda de azoto, código ATC: L01AA05.

Mecanismo de ação

A clormetina é um agente alquilante bifuncional que inibe células de proliferação rápida.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia e a segurança de Ledaga foram avaliadas num ensaio clínico de não inferioridade, aleatorizado, multicêntrico, com ocultação para o observador e controlado por substância ativa (Estudo 201) de 260 doentes adultos com LCCT tipo MF de Estádio IA (141), IB (115) e IIA (4), que receberam, pelo menos, uma terapia anterior direcionada para a pele. As terapias anteriores admitidas incluíram corticosteroides tópicos, fototerapia, bexaroteno tópico e mostarda de azoto tópica. Não era necessário que os doentes fossem refratários ou intolerantes a terapias anteriores. Os doentes foram estratificados com base no estágio (IA vs. IB e IIA) e depois aleatorizados para receber Ledaga (equivalente a cloridrato de clormetina a 0,02%) ou o comparador (uma pomada de cloridrato de clormetina a 0,02% à base de petróleo).

O medicamento do estudo teria de ser aplicado topicamente, uma vez por dia, durante 12 meses. A posologia podia ser suspensa ou continuada com uma frequência reduzida no caso de reações cutâneas. A mediana da utilização diária de Ledaga foi 1,8 g. A utilização diária individual máxima no ensaio foi 10,5 g de gel (ou seja, 2,1 mg de cloridrato de clormetina).

O critério de avaliação primário de eficácia no Estudo 201 foi a taxa de resposta na escala Avaliação Compósita da Gravidade da Lesão Índice (Composite Assessment of Index Lesion Severity – CAILS). A avaliação foi realizada por um observador com ocultação. A resposta foi definida como, pelo menos, 50% de melhoria em relação à pontuação inicial da CAILS, confirmada numa visita subsequente, pelo menos, 4 semanas mais tarde. A resposta completa foi definida como uma pontuação CAILS confirmada de 0. A resposta parcial foi definida como, pelo menos, 50% de redução em relação à pontuação inicial da CAILS. Considerou-se que a não inferioridade foi demonstrada se o limite inferior do intervalo de confiança de 95% em redor da proporção de taxas de resposta (Ledaga/comparador) foi igual ou superior a 0,75. A pontuação CAILS foi ajustada por remoção da pontuação de pigmentação e simplificação da escala de elevação de placas.

Como principal critério de avaliação secundário, os doentes foram também avaliados utilizando a Ferramenta de Avaliação Ponderada da Gravidade (Severity Weighted Assessment Tool – SWAT), que se baseou numa avaliação de todas as lesões. Os critérios de resposta foram os mesmos da CAILS.

A eficácia foi avaliada na população com Eficácia Avaliável (EA), que incluiu todos os 185 doentes que foram tratados durante, pelo menos, 6 meses sem desvios importantes do protocolo [Tabela 1], e na população com intenção de tratar (ITT), que incluiu todos os 260 doentes aleatorizados.

Tabela 1 Taxas de resposta confirmadas na CAILS e SWAT aos 12 meses no Estudo 201 (população de eficácia avaliável)

	Taxas de resposta (%)		Proporção	IC de 95%
	Ledaga N=90	Comparador N=95		
Resposta Global CAILS (RC+RP)	76,7%	58,9%	1,301	1,065–1,609
Resposta completa (RC)	18,9%	14,7%		
Resposta parcial (RP)	57,8%	44,2%		
Resposta Global SWAT (RC+RP)	63,3%	55,8%	1,135	0,893–1,448
Resposta completa (RC)	8,9%	4,2%		
Resposta parcial (RP)	54,4%	51,6%		

CAILS = Avaliação Compósita da Gravidade da Lesão Índice; IC = Intervalo de confiança; RC = Resposta completa; RP = Resposta parcial; SWAT = Ferramenta de Avaliação Ponderada da Gravidade.

A proporção de resposta e o intervalo de confiança de 95% na população ITT foram de 1,226 (0,974-1,552) para a CAILS e de 1,017 (0,783-1,321) para a SWAT e, por conseguinte, consistentes com os valores da população EA para as respostas globais de CAILS e SWAT.

Foram observadas reduções nas pontuações médias da CAILS logo às 4 semanas, tendo sido observadas mais reduções com a continuação da terapia.

Na população EA, a percentagem de doentes que alcançou uma resposta confirmada pela CAILS foi semelhante entre os estádios da doença IA (79,6 %) e IB-IIA (73,2%).

Os resultados noutros critérios de avaliação secundários (resposta na percentagem de área de superfície corporal afetada, tempo até à primeira resposta CAILS confirmada, duração da primeira resposta CAILS confirmada e tempo até à progressão da doença) foram consistentes com os obtidos na CAILS e na SWAT.

Um pequeno número de indivíduos (6,3%, 8/128) tratados com Ledaga utilizou corticosteroides tópicos. Por conseguinte, ainda não foi estabelecida a segurança da utilização concomitante de Ledaga com corticosteroides tópicos.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Ledaga em todos os subgrupos da população pediátrica no linfoma cutâneo de células T (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Os doentes que receberam Ledaga no Estudo 201 não apresentaram concentrações mensuráveis de clormetina no sangue colhido 1, 3 e 6 horas após a aplicação no Dia 1 e na visita do primeiro mês.

De igual modo, os doentes que receberam clormetina gel a 0,04% num estudo de seguimento (Estudo 202) não apresentaram concentrações mensuráveis de clormetina ou do seu produto de degradação (semi-mostarda) no sangue colhido 1 hora após a aplicação no Dia 1 ou após 2, 4 ou 6 meses de tratamento.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A clormetina demonstrou ser genotóxica em células bacterianas, de plantas e mamíferos. A clormetina foi carcinogénica em estudos de carcinogenicidade com ratos e ratinhos após administração subcutânea e intravenosa.

A aplicação cutânea de clorometina em ratinhos numa dose de 15 mg/kg durante 33 semanas resultou em tumores da pele (carcinomas de células escamosas e papiloma cutâneo). Não houve registos de tumores sistémicos após a administração tópica de clorometina.

A clorometina administrada intravenosamente numa dose diária $\geq 0,25$ mg/kg durante 2 semanas prejudicou a fertilidade de ratos machos. Não foram reportados na literatura quaisquer estudos com animais sobre os efeitos da clorometina na fertilidade das fêmeas.

A clorometina causou malformações fetais em ratinhos e ratos quando administrada sob a forma de injeções únicas de 1-2,5 mg/kg. Outros resultados em animais incluíram letalidade embrionária e atraso do crescimento quando a clorometina foi administrada sob a forma de injeção única.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Éter monoetílico de dietilenoglicol
Propilenoglicol
Álcool isopropílico
Glicerol
Ácido láctico
Hidroxipropilcelulose
Cloreto de sódio
Mentol racémico
Edetato dissódico
Butil-hidroxitolueno

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

Tubo congelado

3 anos no congelador (-15 °C a -25 °C).

Após descongelação

60 dias no frigorífico ($+2$ °C a $+8$ °C).

Ledaga deve ser retirado do frigorífico imediatamente antes da aplicação e colocado novamente no frigorífico imediatamente após cada utilização, na respetiva embalagem e dentro do saco de plástico vedável transparente, seguro para crianças.

6.4 Precauções especiais de conservação

Tubo selado

Conservar e transportar congelado (-15 °C a -25 °C) ou refrigerado ($+2$ °C a $+8$ °C).

Após descongelação

Conservar e transportar refrigerado ($+2$ °C a $+8$ °C).

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Ledaga é fornecido num tubo de alumínio branco com um verniz interior e um selo de alumínio, e uma tampa de enroscar branca em polipropileno. Cada tubo contém 60 g de gel.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Ledaga é um medicamento citotóxico.

Os cuidadores devem usar luvas de nitrilo ao manusearem Ledaga. Os doentes e os cuidadores devem lavar as mãos após manusearem Ledaga.

Ledaga é um produto à base de álcool e é inflamável. As instruções de aplicação recomendadas devem ser seguidas (ver secção 4.2).

O Ledaga refrigerado não utilizado deve ser eliminado ao fim de 60 dias, juntamente com o saco de plástico.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos, incluindo o saco de plástico e as luvas de nitrilo usadas para a aplicação, devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irlanda

8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/16/1171/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 3 de março de 2017

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irlanda

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios Periódicos de Segurança

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos..

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar o primeiro relatório periódico de segurança para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

• Medidas adicionais de minimização do risco

A fim de minimizar e prevenir o Risco Importante Identificado de “Toxicidade para as membranas mucosas/olhos” e o Risco Importante Potencial de “Exposição secundária a outros indivíduos que não o doente”, o Titular da AIM deve assegurar que as seguintes medidas adicionais de minimização do risco são cumpridas em cada Estado-Membro onde Ledaga é comercializado:

- Ledaga deve ser fornecido com um saco de plástico vedável transparente, seguro para crianças, para impedir a exposição secundária e a contaminação quando Ledaga é conservado no frigorífico:
 - As instruções sobre como utilizar, abrir e eliminar corretamente um saco de plástico devem ser impressas no saco de plástico. O Titular da AIM deve acordar o conteúdo e o formato do texto de Ledaga em cada Estado-Membro com a Autoridade Nacional Competente.
 - O saco de plástico não deve ser utilizado para quaisquer outros fins e deve ser eliminado ao fim de 60 dias, juntamente com o Ledaga refrigerado não utilizado e os resíduos, incluindo as luvas de nitrilo, de acordo com as exigências locais.

- Um cartão de alerta do doente, com dimensões para ser incluído na embalagem exterior de Ledaga, juntamente com o Folheto Informativo para o Doente, é dado a todos os doentes e cuidadores que vão administrar e utilizar Ledaga.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ledaga 160 microgramas/g gel
clorometina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada grama de gel contém 160 microgramas de clorometina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Éter monoetílico de dietilenoglicol, propilenoglicol, álcool isopropílico, glicerol, ácido láctico, hidroxipropilcelulose, cloreto de sódio, mentol racémico, edetato dissódico, butil-hidroxitolueno.

Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Gel
60 g

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Utilização tópica.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Citotóxico: Manusear com cuidado
Inflamável: Evitar lume, chamas e fumar

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP
Eliminar 60 dias após a descongelação, EXP: ../../....

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Tubo selado: conservar e transportar congelado (-15 °C a -25 °C) ou refrigerado (+2 °C a +8 °C).
Após a descongelação: conservar e transportar refrigerado (+2 °C a +8 °C). Não voltar a congelar.
Manter Ledaga na respetiva embalagem e dentro do saco de plástico seguro para crianças.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Eliminar o tubo, o saco de plástico e as luvas de nitrilo de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/16/1171/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Ledaga

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:

NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**TUBO DE 60 g****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ledaga 160 microgramas/g gel
clorimetina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada grama de gel contém 160 microgramas de clorimetina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Éter monoetílico de dietilenoglicol, propilenoglicol, álcool isopropílico, glicerol, ácido láctico, hidroxipropilcelulose, cloreto de sódio, mentol racémico, edetato dissódico, butil-hidroxitolueno.
Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Gel
60 g

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Utilização tópica.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Citotóxico
Inflamável

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP
Eliminar 60 dias após a descongelação

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Tubo selado: conservar e transportar congelado ou refrigerado.

Após a descongelação: conservar e transportar refrigerado.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Eliminar o tubo, o saco de plástico e as luvas de nitrilo de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/16/1171/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

Cartão de alerta do doente

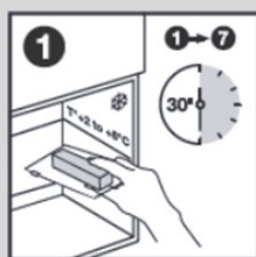
Painel 1

Instruções para o doente e cuidador

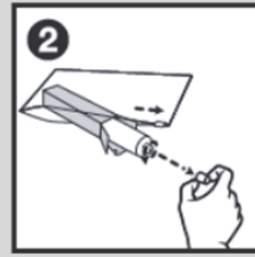
LEDAGA® 160 microgramas/g
gel
clormetina

Painel 2

Em caso de contacto cutâneo direto com LEDAGA noutros indivíduos que não os doentes, lave abundantemente com água e sabão durante 15 minutos. Retire e lave a roupa contaminada e contacte o seu médico. Se houver zonas da pele do doente não afetadas que foram expostas, o doente deve lavar a zona com água e sabão. O saco de plástico vedável transparente, fornecido com LEDAGA para prevenir a exposição secundária e contaminações, é à prova de crianças. Não deite fora quaisquer restos do medicamento ou as luvas de nitrilo usadas para a aplicação e peça o conselho do seu farmacêutico.



1 Aplique o LEDAGA imediatamente ou no prazo de 30 minutos após retirá-lo do frigorífico.

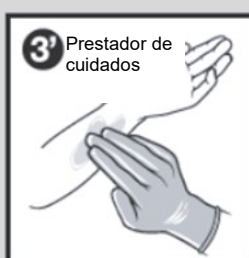


2 Abra o saco de plástico, tire o LEDAGA para fora da embalagem e abra o tubo. Antes da primeira utilização, utilize a tampa para perfurar o selo. Não utilizar se não existir selo ou se o mesmo estiver danificado.

Painel 3



3 Doente Aplique uma camada fina na pele completamente seca pelo menos 4 horas antes ou 30 minutos depois de tomar um duche ou de se lavar.

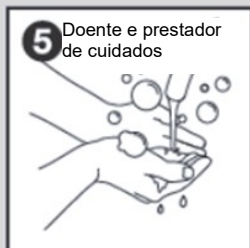


3' Prestador de cuidados Os prestadores de cuidados têm de utilizar luvas de nitrilo descartáveis (para proteção) antes de aplicarem uma camada fina na pele completamente seca. Após a aplicação, retire as luvas e vire-as de dentro para fora para evitar contacto com LEDAGA.



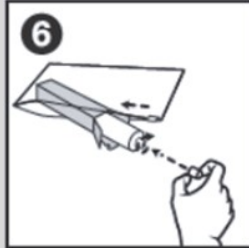
4 Deixe o gel secar (5 a 10 minutos) antes de tapar com roupa. Não utilize pensos oclusivos. LEDAGA é inflamável: evite o contacto com chamas vivas ou cigarros acesos até o produto estar seco. Não utilize produtos para a pele durante 2 horas antes e 2 horas após a aplicação.

Painel 4



5 Doente e prestador de cuidados

Lave as mãos com água e sabão imediatamente após a aplicação.



Com as mãos limpas, feche o tubo, volte a colocá-lo na embalagem e, em seguida, no saco de plástico vedável transparente, e feche o saco com o fecho.



Volte a colocar o saco de plástico vedável transparente no frigorífico. Manter afastado das crianças.

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Ledaga 160 microgramas/g gel clormetina

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Ledaga e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Ledaga
3. Como utilizar Ledaga
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Ledaga
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Ledaga e para que é utilizado

Ledaga contém a substância ativa clormetina. É um medicamento anticancerígeno aplicado na pele para tratar o linfoma cutâneo de células T tipo micose fungoide (LCCT tipo MF).

O LCCT tipo MF é uma doença em que determinadas células do sistema imunitário do corpo, designadas por linfócitos T, se tornam cancerosas e afetam a pele. A clormetina é um tipo de medicamento anticancerígeno chamado “agente alquilante”. Liga-se ao ADN das células em divisão, como as células cancerígenas, o que impede a sua multiplicação e crescimento.

Ledaga destina-se a ser usado apenas em adultos.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Ledaga

Não utilize Ledaga

- se tem alergia (é hipersensível) à clormetina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar Ledaga.

- Evitar o contacto com os olhos. Não aplique o medicamento perto dos olhos, no interior das narinas, no interior do ouvido ou nos lábios.
- Se Ledaga entrar em contacto com os seus olhos pode provocar dor, ardor, inchaço, vermelhidão, sensibilidade à luz e visão desfocada. Também pode provocar cegueira e lesões permanentes graves nos seus olhos. Se Ledaga entrar em contacto com os seus olhos, lave os olhos imediatamente durante, pelo menos, 15 minutos com bastante água, com uma solução conhecida como “solução de cloreto de sódio a 0,9%” ou com uma solução de lavagem ocular e obtenha assistência médica (incluindo um oftalmologista) o mais rapidamente possível.
- Se este medicamento entrar em contacto com a sua boca ou nariz, pode provocar dor, vermelhidão e feridas que podem ser graves. Lave a área afetada de imediato, pelo menos,

durante 15 minutos com bastante água e obtenha assistência médica o mais rapidamente possível.

- Este medicamento pode provocar reações cutâneas, como inflamação da pele (vermelhidão e inchaço), comichão, bolhas, úlceras e infecções da pele (ver secção 4). O risco de inflamação da pele aumenta se aplicar Ledaga no rosto, área genital, ânus e pregas da pele.
- Informe o seu médico se já teve uma reação alérgica à clorometina. Contacte o seu médico ou obtenha assistência médica imediata se sofrer reações alérgicas a Ledaga (ver secção 4).
- Foram comunicados cancros da pele (crescimento anormal das células na pele) após a aplicação de clorometina na pele, embora não se saiba se a clorometina provoca isto. O seu médico irá verificar a sua pele para deteção de eventuais cancros da pele durante e após o seu tratamento com Ledaga. Informe o seu médico se observar novas áreas danificadas ou úlceras na sua pele.
- O contacto cutâneo direto com Ledaga deve ser evitado noutros indivíduos que não o doente, como é o caso dos cuidadores. Os riscos de contacto cutâneo direto incluem inflamação da pele (dermatite), lesões nos olhos, boca, nariz e cancros da pele. Os cuidadores que entrem acidentalmente em contacto com Ledaga têm de lavar imediatamente a área afetada durante, pelo menos, 15 minutos. Remover e lavar a roupa contaminada. Obtenha assistência médica de imediato se Ledaga entrar em contacto com os seus olhos, boca ou nariz.

Crianças e adolescentes

Não dê este medicamento a crianças e adolescentes com menos de 18 anos porque a segurança e a eficácia ainda não foram estabelecidas para este grupo etário.

Outros medicamentos e Ledaga

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar este medicamento.

A experiência de clorometina em mulheres grávidas é limitada. Por conseguinte, a utilização deste medicamento não é recomendada durante a gravidez e em mulheres em idade fértil que não utilizam métodos contraceptivos.

Desconhece-se se Ledaga passa para o leite humano, podendo existir o risco de o lactente ser exposto a Ledaga através do contacto com a pele da mãe. Por conseguinte, a amamentação não é recomendada durante a utilização deste medicamento. Deve falar com o seu médico antes de amamentar para determinar se é melhor amamentar ou utilizar Ledaga.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não se prevê que este medicamento interfira com a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

Ledaga contém propilenoglicol e butil-hidroxitolueno

O propilenoglicol e o butil-hidroxitolueno também podem provocar irritação cutânea. Além disso, o butil-hidroxitolueno pode provocar igualmente irritação nos olhos e membranas mucosas (ou seja, boca e nariz).

3. Como utilizar Ledaga

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Ledaga destina-se apenas a ser utilizado na pele.

A dose recomendada consiste na aplicação sob a forma de uma película fina, uma vez por dia, nas áreas afetadas. A dose é igual quer para doentes idosos (com idade igual e superior a 65 anos) quer para doentes adultos mais jovens (com idade igual e superior a 18 anos).

O seu médico pode interromper o seu tratamento se desenvolver inflamação grave da pele (ou seja, vermelhidão e inchaço), bolhas e úlceras. O seu médico pode reiniciar o tratamento quando os seus sintomas melhorarem.

Instruções de utilização:

- Utilize Ledaga exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico.
- Os cuidadores devem usar luvas de nitrilo descartáveis quando aplicarem este medicamento nos doentes. Trata-se de um tipo de luva especial; pergunte ao seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.
- Retire a tampa do tubo imediatamente antes da utilização. Utilize a tampa para perfurar o selo.
- Aplique Ledaga imediatamente ou no prazo de 30 minutos após a sua remoção do frigorífico.
- Aplique uma camada fina deste medicamento na pele completamente seca, pelo menos 4 horas antes ou 30 minutos depois de tomar banho ou de se lavar.
- Aplique Ledaga nas áreas afetadas da pele. Em caso de exposição de Ledaga a áreas não afetadas da pele, lave a área exposta com água e sabão.
- Deixe a área secar durante 5 a 10 minutos após aplicar o medicamento e antes de a cobrir com roupa.
- Os doentes que aplicam o gel devem lavar as mãos com água e sabão imediatamente após a aplicação.
- Os cuidadores que aplicam o gel devem remover as luvas com cuidado (virando-as de dentro para fora durante a remoção para evitar o contacto com Ledaga) e, em seguida, lavar meticulosamente as mãos com água e sabão.
- Ledaga é fornecido dentro de um saco de plástico vedável transparente, seguro para crianças. Se não for, pergunte ao seu farmacêutico.
- Com as mãos limpas, volte a colocar Ledaga na embalagem onde veio e a mesma no saco de plástico. Coloque novamente no frigorífico após cada utilização.
- Não cubra a área tratada com ligaduras impermeáveis ao ar ou à água após ter aplicado este medicamento.
- Até Ledaga ter secado na pele, evite o contacto com uma chama exposta ou acender um cigarro. Ledaga contém álcool e, por conseguinte, é considerado inflamável.
- Não aplique hidratantes ou quaisquer outros produtos na pele (incluindo medicamentos aplicados na pele) 2 horas antes ou 2 horas após a aplicação diária de Ledaga.
- Mantenha afastado das crianças e do contacto com alimentos conservando Ledaga na respetiva embalagem e dentro do saco de plástico.

Se utilizar mais Ledaga do que deveria

Não aplique Ledaga mais do que uma vez por dia. Se aplicar mais do que o recomendado, fale com o seu médico.

Caso se tenha esquecido de utilizar Ledaga

Não utilize uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de utilizar. Aplique a sua próxima dose no momento devido.

Se parar de utilizar Ledaga

O seu médico irá determinar durante quanto tempo deve usar Ledaga e quando o tratamento pode ser interrompido. Não pare de usar o medicamento até o seu médico recomendar que o faça.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

PARE de utilizar Ledaga e informe **imediatamente** o seu médico se sofrer reações alérgicas (hipersensibilidade).

Estas reações podem incluir alguns ou todos os sintomas seguintes:

- Inchaço dos lábios, rosto, garganta ou língua
- Erupção na pele
- Dificuldade em respirar

Outros efeitos secundários podem incluir

Informe o seu médico ou farmacêutico o mais rapidamente possível se notar algum dos efeitos secundários indicados na lista abaixo.

Efeitos secundários **muito frequentes** na área de tratamento (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- Inflamação da pele
- Infeções da pele
- Comichão (prurido)

Efeitos secundários **frequentes** na área de tratamento (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- Úlceras na pele
- Bolhas
- Escurecimento da pele

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Ledaga

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo do tubo e na embalagem após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar sempre num frigorífico (+2 °C a +8 °C), assegurando que o tubo está na embalagem dentro do saco de plástico vedável transparente, seguro para crianças.

Não utilize um tubo aberto ou selado de Ledaga após 60 dias de conservação no frigorífico.

Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora as luvas de nitrilo usadas, o saco de plástico e o medicamento que já não utiliza. Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Ledaga

- A substância ativa é clormetina. Cada grama de gel contém 160 microgramas de clormetina.

- Os outros componentes são: éter monoetílico de dietilenoglicol, propilenoglicol, álcool isopropílico, glicerol, ácido láctico, hidroxipropilcelulose, cloreto de sódio, mentol racémico, edetato dissódico e butil-hidroxitolueno.
Consulte o fim da secção 2 para mais informações sobre o propilenoglicol e o butil-hidroxitolueno.

Qual o aspeto de Ledaga e conteúdo da embalagem

Ledaga é um gel transparente incolor.
Cada tubo de alumínio contém 60 gramas de gel e tem uma tampa de enroscar branca.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante:

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irlanda

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

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

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.