

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ledaga 160 microgrammi/g gel

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascun grammo di gel contiene clorometina cloridrato equivalente a 160 microgrammi di clorometina.

Eccipienti con effetti noti

Ciascun tubo contiene 10,5 grammi di glicole propilenico e 6 microgrammi di butilidrossitoluene.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Gel.

Gel incolore, trasparente.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ledaga è indicato per il trattamento topico del linfoma cutaneo a cellule T tipo micosi fungoide (CTCL tipo-MF) in pazienti adulti (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Ledaga va iniziato da un medico con adeguata esperienza.

Posologia

Un sottile strato di Ledaga deve essere applicato una volta al giorno sulle aree di cute interessate.

Il trattamento con Ledaga deve essere interrotto in caso di comparsa di ulcerazioni o vescicole di qualsiasi grado, o di dermatiti moderatamente gravi o gravi (ad es. marcato arrossamento cutaneo con edema). A fronte di un miglioramento, il trattamento con Ledaga può essere ripreso con una frequenza di applicazione ridotta: una volta ogni 3 giorni. Se la ripresa del trattamento è tollerata per almeno 1 settimana, la frequenza di applicazione può essere aumentata ad una applicazione a giorni alterni per almeno una settimana e successivamente, se tollerata, ad un'applicazione una volta al giorno.

Pazienti anziani

La posologia raccomandata per i pazienti anziani (≥ 65 anni) è la stessa dei pazienti più giovani (vedere paragrafo 4.8).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Ledaga nei pazienti di età compresa fra 0 e 18 anni non è stata stabilita. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Ledaga viene utilizzato tramite applicazione topica sulla cute.

Le seguenti istruzioni devono essere seguite dai pazienti e da coloro che li assistono al momento dell'applicazione di Ledaga:

- I pazienti devono lavarsi le mani scrupolosamente con acqua e sapone immediatamente dopo avere maneggiato o applicato Ledaga. I pazienti devono applicare Ledaga sulle aree interessate della cute. In caso di esposizione a Ledaga di aree cutanee non interessate, i pazienti devono lavare le suddette aree esposte con acqua e sapone.
- Chi assiste i pazienti deve indossare guanti in nitrile monouso quando applica Ledaga ai pazienti. Chi ha assistito i pazienti deve rimuovere i guanti con attenzione (rimuovendoli dall'interno verso l'esterno per evitare il contatto con Ledaga) e poi lavarsi scrupolosamente le mani con acqua e sapone, dopo la rimozione dei guanti. In caso di contatto accidentale della cute con Ledaga, chi ha assistito i pazienti deve immediatamente lavare l'area esposta al contatto con acqua e sapone per almeno 15 minuti. Rimuovere e lavare gli indumenti contaminati.
- L'apertura del tubo è coperta con un sigillo laminato di sicurezza. Il tappo deve essere usato per perforare il sigillo. Il tubo non deve essere stato usato e, nel caso in cui il sigillo risultasse mancante, perforato o sollevato, è necessario contattare il farmacista.
- Ledaga deve essere applicato immediatamente o comunque entro 30 minuti dopo averlo rimosso dal frigorifero. Il tubo deve essere riposto nel frigorifero subito dopo ogni utilizzo. Con le mani pulite, il tubo deve essere riposto nella sua scatola originale e la scatola deve essere inserita nella busta di plastica trasparente sigillabile fornita per la conservazione in frigorifero.
- Ledaga deve essere applicato sulla cute asciutta almeno 4 ore prima o 30 minuti dopo la doccia o il bagno. I pazienti devono lasciare asciugare l'area trattata per 5-10 minuti dopo l'applicazione e prima di indossare indumenti. Medicazioni occlusive (non traspiranti o resistenti all'acqua) non devono essere utilizzate sulle aree cutanee ove Ledaga è stato applicato.
- Emollienti (creme idratanti) o altri prodotti per uso topico possono essere utilizzati sulle aree trattate 2 ore prima o 2 ore dopo l'applicazione di Ledaga.
- È necessario non fumare ed evitare fuoco e fiamme finché Ledaga non è completamente asciutto.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità alla clormetina o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Esposizione oculare o delle membrane mucose

Il contatto con le membrane mucose, in particolare quelle oculari, deve essere evitato. Il contatto con le mucose, come la mucosa orale o la mucosa nasale, può provocare dolore, arrossamento e ulcerazione anche gravi. Il contatto degli occhi con la clormetina può provocare dolore, bruciore, infiammazione, fotofobia e visione offuscata. Possono verificarsi cecità e lesioni severe ed irreversibili della porzione anteriore dell'occhio.

I pazienti devono essere avvisati che in caso di contatto con una membrana mucosa:

- bisogna immediatamente irrigare l'area con abbondante acqua (o con una soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%), oppure può essere usata una soluzione salina oftalmica bilanciata se si verifica contatto con gli occhi) per almeno 15 minuti, ed
- è necessaria assistenza medica immediata (inclusa una consulenza oftalmologica in caso di contatto con gli occhi).

Reazioni locali cutanee

Durante il trattamento, è necessario valutare nei pazienti la comparsa di eventuali reazioni cutanee come dermatite (ad es. rossore, gonfiore, infiammazione), prurito, vesciche, ulcerazioni e di infezioni cutanee. Il rischio di reazioni cutanee alla clormetina topica è incrementato per viso, genitali, regione anale e pelle intertriginosa.

Per informazioni sulle modifiche della dose in caso di reazione cutanea, vedere paragrafo 4.2.

Ipersensibilità

Reazioni di ipersensibilità, inclusi casi isolati di anafilassi, sono stati riportati in letteratura dopo l'utilizzo di formulazioni topiche di clormetina (vedere paragrafi 4.3 e 4.8).

Tumore cutaneo

Le terapie topiche per il CTCL tipo-MF sono state associate a tumori cutanei secondari, sebbene il contributo specifico della clormetina non sia stato dimostrato. I pazienti devono essere monitorati per controllare l'eventuale sviluppo di tumori cutanei durante e dopo l'interruzione del trattamento con clormetina.

Esposizione secondaria a Ledaga

Il diretto contatto della pelle con Ledaga deve essere evitato in soggetti diversi dal paziente. I rischi dell'esposizione secondaria possono includere reazioni cutanee, danneggiamento delle membrane mucose e tumori cutanei. Le istruzioni per l'applicazione raccomandate devono essere seguite per evitare esposizioni secondarie (vedere paragrafo 4.2).

Eccipienti

Questo medicinale contiene glicole propilenico e butilidrossitoluene.

Il glicole propilenico può causare irritazione della cute.

Il butilidrossitoluene può causare reazioni locali cutanee (ad es. dermatite da contatto) o irritazione degli occhi e delle membrane mucose.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Ledaga non è raccomandato per donne in età fertile che non utilizzino un'adeguata contraccezione.

Gravidanza

Sono presenti dati limitati sull'utilizzo di clormetina in donne in gravidanza.

Studi sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva dopo la somministrazione sistemica (vedere paragrafo 5.3).

Ledaga non è raccomandato durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se la clormetina può essere escreta nel latte materno umano.

Un rischio per i neonati/bambini non può essere escluso a causa della possibilità di esposizione topica o sistemica alla clormetina del lattante tramite il contatto con la cute della madre.

È necessario decidere se interrompere l'allattamento al seno o la terapia con Ledaga, valutando i benefici dell'allattamento per il bambino e i benefici della terapia per la madre che allatta.

Fertilità

Negli animali, sono stati documentati effetti avversi della clormetina sulla fertilità maschile dopo la somministrazione sistemica (vedere paragrafo 5.3). La rilevanza nell'uomo in terapia topica con clormetina è sconosciuta.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Ledaga non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

In uno studio randomizzato-controllato (n=128 esposti a Ledaga per un tempo mediano di 52 settimane), le più frequenti reazioni avverse a Ledaga sono state relative alla cute: dermatite (54,7%; ad es. irritazione della cute, eritema, eruzione cutanea, orticaria, sensazione di bruciore della cute, dolore cutaneo), prurito (20,3%), infezioni cutanee (11,7%), ulcerazioni cutanee e vesciche (6,3%) ed iperpigmentazione cutanea (5,5%). Reazioni di ipersensibilità cutanea sono state riportate nel 2,3% dei pazienti trattati.

Reazioni avverse

Le reazioni avverse riportate in uno studio controllato in attivo con Ledaga in pazienti con CTCL tipo-MF sono mostrate nella tabella sottostante. Le frequenze sono state individuate usando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non conosciuti (non è stata possibile una stima dai dati disponibili). All'interno di ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Disturbi del sistema immunitario	
Comune	Ipersensibilità
Patologie del tessuto cutaneo e del sottocute	
Molto comune	Dermatite, infezione della cute, prurito
Comune	Ulcerazione della cute e vesciche, iperpigmentazione della cute

Pazienti anziani

Nello studio clinico controllato, il 31% (79/255) della popolazione in studio aveva 65 anni o più. Il profilo di sicurezza osservato nei pazienti anziani è risultato coerente con quello della popolazione generale.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non è stato riportato alcun caso di sovradosaggio in seguito all'utilizzo cutaneo di Ledaga durante il programma di sviluppo clinico o il periodo post-marketing. La gestione del sovradosaggio consiste nel lavare l'area esposta con acqua.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agente antineoplastico, analoghi delle mostarde azotate, codice ATC: L01AA05.

Meccanismo d'azione

La clormetina è un agente alchilante bifunzionale che inibisce rapidamente la proliferazione cellulare.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza di Ledaga sono state valutate in uno studio clinico randomizzato, multicentrico, in cieco per lo sperimentatore, controllato in attivo, di non inferiorità (Study 201) su 260 pazienti con CTCL tipo-MF in stadio IA (141), IB (115) e IIA (4) che in precedenza hanno ricevuto almeno una terapia diretta alla cute. Le terapie precedenti consentite includevano corticosteroidi topici, fototerapia, bexarotene topico e mostarde azotate topiche. I pazienti non dovevano necessariamente essere refrattari o intolleranti alle terapie precedenti. I pazienti sono stati stratificati in base allo stadio (IA vs IB e IIA) e quindi randomizzati per ricevere Ledaga (equivalente a clormetina HCl 0,02%) o il trattamento di controllo (un unguento a base di vasellina con clormetina HCl 0,02%).

Il medicinale in studio è stato applicato per via topica una volta al giorno per 12 mesi. Il dosaggio poteva essere sospeso o continuato ad una frequenza ridotta in caso di reazioni cutanee. Il dosaggio mediano giornaliero di Ledaga è stato di 1,8 g. L'utilizzo individuale massimo giornaliero durante lo studio è stato di 10,5 g di gel (corrispondenti a 2,1 mg di clormetina HCl).

L'endpoint primario di efficacia nello Study 201 è stato il tasso di risposta secondo il Composite Assessment of Index Lesion Severity (CAILS). La valutazione è stata effettuata tramite un'analisi in cieco per lo sperimentatore. La risposta è stata definita come un miglioramento di almeno il 50% del valore CAILS iniziale, confermato in una visita successiva almeno 4 settimane dopo. La risposta completa è stata definita come un valore CAILS confermato di 0. La risposta parziale è stata definita come una riduzione di almeno il 50% dal valore CAILS iniziale. Si è stabilito che la non inferiorità sarebbe stata dimostrata qualora il limite inferiore dell'intervallo di confidenza del 95% relativo al rapporto dell'indice di risposta (Ledaga/confronto) fosse stato superiore o uguale a 0,75. Il valore CAILS è stato aggiustato rimuovendo la valutazione della pigmentazione e semplificando la scala di elevazione della placca.

Come endpoint secondario principale, i pazienti sono stati valutati anche utilizzando il Severity Weighted Assessment Tool (SWAT), che è stato basato su una valutazione di tutte le lesioni. I criteri di risposta sono stati gli stessi del CAILS.

L'efficacia è stata valutata nella popolazione valutabile per l'efficacia (EE), che ha incluso tutti i 185 pazienti che erano stati trattati per almeno 6 mesi senza deviazioni maggiori dal protocollo [Tabella 1] e nella popolazione Intent-To-Treat (ITT) che ha incluso tutti i 260 pazienti randomizzati.

Tabella 1 **Indici di risposta validata CAILS e SWAT dopo 12 mesi nello Study 201**
(popolazione valutabile per l'efficacia)

	Indice di risposta (%)		Rapporto	95% CI
	Ledaga N=90	Confronto N=95		
Risposta totale CAILS (CR+PR)	76,7%	58,9%	1,301	1,065–1,609
Risposta Completa (CR)	18,9%	14,7%		
Risposta Parziale (PR)	57,8%	44,2%		
Risposta totale SWAT (CR+PR)	63,3%	55,8%	1,135	0,893–1,448
Risposta Completa (CR)	8,9%	4,2%		
Risposta Parziale (PR)	54,4%	51,6%		

CAILS = Composite Assessment of Index Lesion Severity; CI = intervallo di confidenza; CR = Risposta completa; PR = Risposta Parziale; SWAT = Severity Weighted Assessment Tool.

Il rapporto della risposta e l'intervallo di confidenza del 95% nella popolazione ITT sono state 1,226 (0,974–1,552) per CAILS e 1,017 (0,783–1,321) per SWAT e pertanto coerenti con i valori di risposta generali di CAILS e SWAT nella popolazione EE.

Riduzioni nel valore CAILS medio sono state osservate sin dalla settimana 4, con riduzioni maggiori osservate proseguendo la terapia.

Nella popolazione EE, la percentuale di pazienti che hanno ottenuto una risposta CAILS confermata è stata simile tra gli stadi IA (79,6%) e IB–IIA (73,2%) della malattia.

I risultati di altri endpoint secondari (risposta nella percentuale di area di superficie corporea affetta, tempo alla prima risposta CAILS confermata, durata della prima risposta CAILS confermata e tempo alla progressione della malattia) sono stati coerenti con quelli CAILS e SWAT.

Un piccolo numero di soggetti trattati con Ledaga (6,3%, 8/128) ha utilizzato corticosteroidi topici. Pertanto, la sicurezza dell'utilizzo concomitante di Ledaga con corticosteroidi topici non è stata ancora definita.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha rinunciato ad imporre l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Ledaga in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il linfoma cutaneo a cellule T (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non si sono riscontrate concentrazioni rilevabili di clormetina nel sangue prelevato al Giorno 1 dopo 1, 3 e 6 ore dall'applicazione e alla visita del primo mese nei pazienti che hanno ricevuto Ledaga nello Study 201.

Allo stesso modo, non si sono riscontrate concentrazioni rilevabili di clormetina o del suo prodotto di degradazione (half-mustard) nel sangue raccolto al Giorno 1 dopo 1 ora dall'applicazione o dopo 2, 4 o 6 mesi di trattamento nei pazienti che hanno ricevuto clormetina gel 0,04% in uno studio di follow-up (Study 202).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La clormetina si è dimostrata genotossica in batteri, in cellule di piante e mammiferi. La clormetina si è dimostrata cancerogena in studi di carcinogenesi nel ratto e nel topo dopo somministrazione sottocutanea e intravenosa.

L'applicazione dermica di clormetina nei topi a una dose di 15 mg/kg fino a 33 settimane ha avuto come conseguenza la comparsa di tumori cutanei (carcinoma a cellule squamose e papilloma cutaneo). Non sono stati riportati casi di tumori sistemici dopo la somministrazione topica di clormetina.

La somministrazione intravenosa di clormetina ha compromesso la fertilità maschile nei ratti ad una dose $\geq 0,25$ mg/kg una volta ogni 2 settimane per 24 settimane. In letteratura non sono stati riportati studi su animali dedicati agli effetti di clormetina sulla fertilità femminile.

La clormetina ha causato malformazioni fetali in topi e ratti quando è stata somministrata come singola iniezione di 1-2,5 mg/kg. Altri riscontri su animali hanno incluso mortalità embrionale e ritardo nella crescita quando è stata somministrata come singola iniezione.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Dietilenglicole monoetiletere
Glicole propilenico (E 1520)
Alcol isopropilico
Glicerolo (E 422)
Acido lattico (E 270)
Idrossipropilcellulosa (E 463)
Cloruro di sodio
Mentolo racemico
Disodio edetato
Butilidrossitoluene (E 321)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Tubo congelato

5 anni in congelatore (da -15°C a -25°C).

Dopo scongelamento

60 giorni nel frigorifero (da $+2^{\circ}\text{C}$ a $+8^{\circ}\text{C}$).

Ledaga deve essere rimosso dal frigorifero appena prima dell'applicazione e deve essere riposto immediatamente nel frigorifero dopo ogni uso nella sua scatola all'interno della busta di plastica, sigillabile, trasparente, a prova di bambino.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Tubo sigillato

Conservare e trasportare in congelatore (da -15°C a -25°C) o in frigorifero (2°C – 8°C).

Dopo scongelamento

Conservare e trasportare in frigorifero (2°C – 8°C).

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Ledaga è fornito in un tubo bianco di alluminio con l'interno smaltato e un sigillo di alluminio e un tappo a vite bianco in polipropilene. Ogni tubo contiene 60 g di gel.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Ledaga è un prodotto medicinale citotossico.

Chi assiste il paziente deve indossare i guanti di nitrile quando maneggia Ledaga. I pazienti e chi li assiste devono lavarsi le mani dopo aver maneggiato Ledaga.

Ledaga è un prodotto a base di alcool ed è infiammabile. Le istruzioni di applicazione raccomandate devono essere seguite (vedere paragrafo 4.2).

Ledaga refrigerato inutilizzato deve essere smaltito dopo 60 giorni, insieme alla busta di plastica.

Ogni prodotto medicinale non utilizzato o materiale di rifiuto, inclusi la busta di plastica e i guanti in nitrile utilizzati per l'applicazione, devono essere smaltiti secondo le normative locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irlanda

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/16/1171/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 3 marzo 2017
Data del rinnovo più recente: 7 gennaio 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI
 LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E
 UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
 DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
 COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
 L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irlanda

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possano portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Al fine di minimizzare e prevenire l'Importante Rischio Identificato di "Tossicità delle membrane mucose/occhi" e dell'Importante Rischio Potenziale di "Esposizione secondaria di un soggetto diverso dal paziente", il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che le seguenti misure aggiuntive di minimizzazione del rischio siano soddisfatte in ciascun stato membro dove Ledaga è commercializzato:

- Ledaga deve essere fornito con una busta di plastica trasparente, sigillabile, a prova di bambino per prevenire l'esposizione secondaria e la contaminazione quando Ledaga è conservato in frigorifero:
 - Istruzioni su come usare in modo appropriato, aprire e smaltire la busta di plastica devono essere stampate sulla busta di plastica. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve accordarsi con la Competente Autorità Nazionale

sul contenuto e il formato del testo prima del lancio di Ledaga in ciascun Stato
Membro.

- La busta di plastica non deve essere usata per altri scopi e deve essere smaltita dopo 60 giorni, insieme al Ledaga refrigerato non utilizzato e ad ogni altro materiale di rifiuto, inclusi i guanti in nitrile, secondo le normative locali.
- Una scheda informativa per il Paziente, della misura adatta per essere inclusa nella confezione di Ledaga insieme al Foglietto Illustrativo, deve essere fornita a tutti i pazienti e a chi li assiste nell'utilizzo e nella somministrazione di Ledaga.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**ASTUCCIO DI CARTONE ESTERNO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Ledaga 160 microgrammi/g gel
clorimetina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ciascun grammo di gel contiene 160 microgrammi di clorimetina.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Dietilenglicole monoetiletere, glicole propilenico, alcool isopropilico, glicerolo, acido lattico, idrossipropilcellulosa, cloruro di sodio, mentolo racemico, disodio edetato, butilidrossitoluene.

Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Gel
60 g

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso topico.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRE AVVERTENZE PARTICOLARI, SE NECESSARIO

Citotossico: maneggiare con cura
Infiammabile: evitare fuoco, fiamme, non fumare

8. DATA DI SCADENZA

SCAD
Smaltire 60 giorni dopo lo scongelamento, Scad. ../.../....

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Tubo sigillato: conservare e trasportare in congelatore (da -15 °C a -25 °C) o in frigorifero (2 °C – 8 °C)

Dopo lo scongelamento: conservare e trasportare in frigorifero (2 °C – 8 °C). Non congelare nuovamente.

Tenere Ledaga nella sua scatola e dentro la busta di plastica a prova di bambino.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Smaltire il tubo, la busta e i guanti in nitrile secondo le normative locali.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/16/1171/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Ledaga

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**60 g TUBO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Ledaga 160 microgrammi/g gel
clorimetina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ciascun grammo di gel contiene 160 microgrammi di cloretamina.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Dietilenglicole monoetiletere, glicole propilenico, alcool isopropilico, glicerolo, acido lattico, idrossipropilcellulosa, cloruro di sodio, mentolo racemico, disodio edetato, butilidrossitoluene.
Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Gel
60 g

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso topico.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRE AVVERTENZE PARTICOLARI, SE NECESSARIO

Citotossico
Infiammabile

8. DATA DI SCADENZA

SCAD
Smaltire 60 giorni dopo lo scongelamento

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Tubo sigillato: conservare e trasportare in congelatore o in frigorifero.

Dopo lo scongelamento: conservare e trasportare in frigorifero.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Smaltire il tubo, la busta e i guanti in nitrile secondo le normative locali.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/16/1171/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE****17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE****18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

Scheda informativa per il Paziente

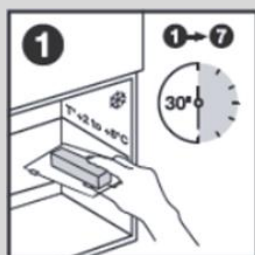
Pannello 1

Istruzioni per il paziente e per la persona che lo assiste

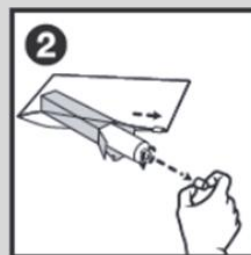
LEDAGA 160 microgrammi/g
gel
clormetina

Pannello 2

In caso di contatto diretto della pelle con LEDAGA in soggetti diversi dai pazienti, lavare abbondantemente con acqua e sapone per 15 minuti. Rimuovere e lavare gli indumenti contaminati e contattare il medico. In caso di esposizione a Ledaga di aree cutanee non interessate, il paziente deve lavare l'area con acqua e sapone. La busta di plastica trasparente e sigillabile fornita con LEDAGA per evitare esposizione secondaria e contaminazione è a prova di bambino. Non gettare nei rifiuti domestici il medicinale o i guanti in nitrile usati per l'applicazione; chiedere al farmacista.



Applicare LEDAGA immediatamente o entro 30 minuti dopo averlo prelevato dal frigorifero.



Aprire la busta di plastica, prelevare LEDAGA dalla scatola di cartone e aprire il tubo. Prima dell'utilizzo iniziale, bucare il sigillo con il tappo. Non utilizzare se il sigillo è mancante o danneggiato.

Pannello 3



Applicare uno strato sottile sulla pelle ben asciutta almeno 4 ore prima o 30 minuti dopo la doccia o il bagno.



Chi assiste il paziente deve indossare guanti in nitrile monouso (come protezione) prima di applicare uno strato sottile sulla pelle ben asciutta. Dopo l'applicazione rimuovere i guanti dall'interno verso l'esterno per evitare il contatto con LEDAGA.



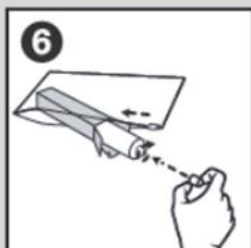
Lasciare asciugare il gel (5-10 minuti) prima di indossare indumenti. Non usare medicazioni occlusive. LEDAGA è infiammabile: evitare il contatto con fiamme libere o sigarette accese fino a quando il prodotto non è asciutto. Non usare prodotti cutanei 2 ore prima e 2 ore dopo l'applicazione.

Pannello 4



5 Paziente e persona che lo assiste

Subito dopo l'applicazione, lavarsi le mani con acqua e sapone.



6 Con le mani pulite, chiudere il tubo, riporlo nella confezione, poi nella busta di plastica trasparente sigillabile e chiuderla bene.



7 Riporre la busta di plastica trasparente sigillabile nel frigorifero. Tenere lontano dai bambini.

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Ledaga 160 microgrammi/g gel clormetina

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Ledaga e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Ledaga
3. Come usare Ledaga
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Ledaga
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Ledaga e a cosa serve

Ledaga contiene il principio attivo clormetina. Questo è un medicinale anti-tumorale utilizzato sulla pelle per trattare il linfoma cutaneo a cellule T tipo-micosi fungoide (CTCL tipo-MF).

CTCL tipo-MF è una condizione in cui alcune cellule del sistema immunitario dell'organismo, chiamate linfociti-T, divengono cancerose e coinvolgono la cute. La clormetina è un tipo di medicinale anti-tumorale chiamato "agente alchilante"; esso si lega al DNA di cellule che si moltiplicano, come le cellule cancerose, bloccandone la crescita e la moltiplicazione.

L'uso di Ledaga è solo per adulti.

2. Cosa deve sapere prima di usare Ledaga

Non usi Ledaga

- se è allergico (ipersensibile) alla clormetina o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di usare Ledaga.

- Il contatto con gli occhi deve essere evitato. Non applicare il medicinale vicino agli occhi, all'interno delle narici, all'interno dell'orecchio e sulle labbra.
- Se Ledaga viene a contatto con i suoi occhi può causare dolore, bruciore, gonfiore, arrossamento, sensibilità alla luce e visione offuscata. Può anche causare cecità ed una grave lesione permanente ai vostri occhi. Se Ledaga viene a contatto con i suoi occhi, lavare immediatamente gli occhi per almeno 15 minuti con abbondante acqua, con una soluzione conosciuta come "soluzione al cloruro di sodio al 0,9%" o con una soluzione per il lavaggio degli occhi e chiedere assistenza medica (incluso un oculista) appena possibile.
- Se questo medicinale entra in contatto con la sua bocca o il suo naso, esso può causare dolore, arrossamento e lesioni che possono essere gravi. Lavare immediatamente l'area interessata per almeno 15 minuti con abbondante acqua e chiedere assistenza medica appena possibile.

- Questo medicinale può causare reazioni cutanee come infiammazione della pelle (arrossamento e gonfiore), prurito, vesciche, lesioni e infezioni della pelle (vedere paragrafo 4). Il rischio di infiammazione della pelle aumenta se Ledaga è applicato sul viso, nella zona dei genitali, ano e pieghe cutanee.
- Informate il vostro dottore se avete avuto una reazione allergica alla clormetina. Contattate il vostro dottore o chiedete immediata assistenza medica se avete una reazione allergica al Ledaga (vedere paragrafo 4).
- Tumori della cute (crescita anomala delle cellule della pelle) sono stati riportati dopo l'applicazione di clormetina sulla pelle, sebbene non sia noto se la clormetina possa causarne. Il vostro dottore controllerà la vostra pelle per la comparsa di tumori cutanei durante e dopo il trattamento con Ledaga. Informate il vostro dottore se avete nuove aree di lesione o ulcere sulla vostra pelle.
- Il diretto contatto della pelle con Ledaga, in soggetti diversi dal paziente, come coloro che lo assistono, deve essere evitato. I rischi di un contatto diretto con la cute include infiammazione della pelle (dermatite), lesioni di occhi, bocca, naso e tumori cutanei. Se chi assiste il paziente viene accidentalmente a contatto con Ledaga deve lavare immediatamente l'area interessata per almeno 15 minuti. Rimuovere e lavare ogni indumento contaminato. È necessario ottenere immediata assistenza medica se Ledaga è entrato nei suoi occhi, bocca o naso.

Bambini e adolescenti

Non impiegare questo medicinale in bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni poiché la sicurezza e l'efficacia non è stata stabilita per questo gruppo di età.

Altri medicinali e Ledaga

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Gravidanza e allattamento

Se lei è in gravidanza o sta allattando, se sospetta di essere in gravidanza o sta pianificando una gravidanza chieda consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.

C'è una limitata esperienza riguardo la clormetina in donne in gravidanza. Inoltre, l'uso di questo medicinale non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usino una metodica di contraccezione.

Non è noto se Ledaga sia presente nel latte materno e se può esserci il rischio che il lattante venga esposto al Ledaga attraverso il contatto con la pelle della madre. Pertanto, non è raccomandato allattare mentre si prende questo medicinale. Lei deve parlare con il suo medico prima dell'allattamento, così da valutare se è preferibile o meno allattare o utilizzare Ledaga.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non si prevede che questo medicinale possa avere qualche effetto riguardo la vostra capacità di guidare od usare macchinari.

Ledaga contiene glicole propilenico e butilidrossitoluene

Il glicole propilenico può causare irritazione della pelle. Il butilidrossitoluene può causare reazioni locali della pelle (ad es. dermatite da contatto) o irritazione degli occhi e delle membrane mucose.

3. Come usare Ledaga

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dei dubbi, consulti il medico o il farmacista.

L'uso di Ledaga è esclusivamente cutaneo.

La dose raccomandata è l'applicazione di un sottile strato una volta al giorno nell'area interessata della pelle. La dose è la stessa sia per pazienti anziani (65 anni ed oltre) che per pazienti più giovani (18 anni ed oltre).

Il suo dottore può interrompere il trattamento se lei presenta una grave infiammazione della pelle (es. arrossamento e gonfiore), vesciche ed ulcere. Il suo dottore può riprendere il trattamento al miglioramento dei suoi sintomi.

Istruzioni per l'uso:

- Usi Ledaga esattamente come le ha detto il suo dottore o farmacista.
- Chi assiste il paziente deve indossare guanti in nitrile monouso quando applica questo medicinale al paziente (questi sono uno speciale tipo di guanti; chieda al suo dottore o al farmacista se ha qualche domanda).
- Rimuovere il tappo dal tubo immediatamente prima dell'uso. Usare il tappo per bucare il sigillo.
- Applicare Ledaga immediatamente o entro 30 minuti, dopo averlo preso dal frigorifero.
- Applicare un sottile strato di questo medicinale sulla pelle completamente asciutta almeno 4 ore prima o 30 minuti dopo una doccia o un bagno.
- Applicare Ledaga sulle parti interessate della pelle. In caso di esposizione a Ledaga nelle aree non interessate della pelle, lavare le suddette aree esposte con acqua e sapone.
- Dopo l'applicazione del medicinale consentire l'asciugamento della zona per 5-10 minuti prima di coprire con i vestiti.
- Per i pazienti che si applicano il gel, lavarsi immediatamente le mani con acqua e sapone dopo l'applicazione.
- Per coloro che assistono il paziente e che applicano il gel, togliersi i guanti con attenzione (rimuoverli dall'interno verso l'esterno per evitare il contatto con Ledaga) quindi lavarsi con cura le mani con acqua e sapone.
- Ledaga è fornito all'interno di una busta di plastica, trasparente, sigillabile, a prova di bambino. Se così non fosse, chieda al suo farmacista.
- Con le mani pulite riporre Ledaga nella scatola, mettere quest'ultima nella busta di plastica. Riporlo nel frigo dopo ogni utilizzo.
- Non coprire la zona trattata con medicazioni occlusive non traspiranti o resistenti all'acqua, dopo aver applicato questo medicinale.
- Finché Ledaga non si è asciugato sulla pelle, evitare il contatto con fiamme libere o sigarette accese. Ledaga contiene alcool ed è pertanto considerato infiammabile.
- Non applicare creme idratanti o altri prodotti per la cute (inclusi medicinali da applicare sulla pelle) per 2 ore prima e 2 ore dopo l'applicazione quotidiana di Ledaga.
- Tenere lontano dai bambini ed dal contatto con il cibo conservando Ledaga nella sua scatola all'interno della busta di plastica.

Se usa più Ledaga di quanto deve

Non applicare Ledaga più di una volta al giorno. Se lei ne applica più di quanto raccomandato, parli col suo dottore.

Se dimentica di usare Ledaga

Non usi una dose doppia per compensare una dose dimenticata. Applichi la prossima dose quando previsto.

Se interrompe il trattamento con Ledaga

Il suo dottore deciderà per quanto tempo lei deve usare Ledaga e quando il trattamento dovrà essere sospeso. Non interrompa l'uso di questo medicinale finché il suo dottore non le dirà di farlo.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Sospenda immediatamente l'uso di Ledaga ed avverta il suo medico se presenta delle reazioni allergiche (Ipersensibilità).

Queste reazioni possono comprendere alcuni o tutti i seguenti sintomi:

- Gonfiore delle labbra, faccia, gola e lingua
- Arrossamento
- Difficoltà a respirare

Altri possibili effetti indesiderati

Si rivolga al medico o al farmacista appena possibile se nota uno dei seguenti effetti indesiderati sottoelencati.

Molto comuni effetti indesiderati nella zona trattata (possono colpire più di 1 persona su 10)

- Infiammazione della pelle (dermatite)
- Infezione della pelle
- Pizzicore (prurito)

Comuni effetti indesiderati nella zona trattata (possono colpire 1 persona su 10)

- Ulcere cutanee
- Vesciche
- Incurimento della pelle

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Ledaga

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul tubo e sulla scatola dopo SCAD. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (+2 °C a +8 °C) per tutto il tempo, assicurandosi che il tubo sia all'interno della scatola e nella busta di plastica trasparente, sigillabile, a prova di bambino.

Non usare un tubo di Ledaga aperto o chiuso dopo 60 giorni di conservazione in frigorifero.

Chieda al suo farmacista come smaltire i guanti di nitrile utilizzati, la busta di plastica e il medicinale non più utilizzato. Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Ledaga

- Il principio attivo è clorimetina. Un grammo di gel contiene 160 microgrammi di clorimetina.

- Gli altri componenti sono: dietilenglicole monoetere, glicole propilenico (E 1520), alcool isopropilico, glicerolo (E 422), acido lattico (E 270), idrossipropilcellulosa (E 463), cloruro di sodio, mentolo racemico, disodio edetato, butilidrossitoluene (E 321).
Vedere il paragrafo 2 per ulteriori informazioni riguardo a glicole propilenico e butilidrossitoluene.

Descrizione dell'aspetto di Ledaga e contenuto della confezione

Ledaga è un gel incolore, trasparente.

Ciascun tubo di alluminio contiene 60 grammi di gel ed ha un tappo bianco a vite.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irlanda

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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
France

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

Recordati Rare Diseases SARL
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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu/>