

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ledaga 160 microgramos/g gel

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada gramo de gel contiene clorhidrato de clormetina equivalente a 160 microgramos de clormetina.

Excipientes con efecto conocido

Cada tubo contiene 10,5 gramos de propilenglicol y 6 microgramos de butilhidroxitolueno.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Gel.

Gel transparente incoloro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Ledaga está indicado para el tratamiento tópico del linfoma cutáneo de células T de tipo micosis fungoide (LCCT-MF) en pacientes adultos (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Ledaga debe ser iniciado por un médico con experiencia adecuada.

Posología

Se debe aplicar una fina capa de Ledaga una vez al día en las zonas de piel afectadas.

El tratamiento con Ledaga se debe interrumpir en caso de aparición de úlceras o ampollas de cualquier grado, o de dermatitis moderadamente intensa o dermatitis intensa (p. ej., enrojecimiento notable con edema). Tras la mejoría, se puede reiniciar el tratamiento con Ledaga a una frecuencia de aplicación menor, una vez cada 3 días. Si se tolera la reintroducción del tratamiento durante un mínimo de 1 semana, se puede incrementar la frecuencia de aplicación a una vez cada 2 días durante 1 semana como mínimo y, a continuación, a 1 vez al día si se tolera.

Pacientes de edad avanzada

La recomendación posológica para pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) es la misma que para pacientes adultos de menor edad (ver sección 4.8).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Ledaga en niños de 0 a 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Ledaga es para la aplicación tópica cutánea.

Los pacientes y cuidadores deben seguir las siguientes instrucciones al aplicar Ledaga:

- Los pacientes deben lavarse bien las manos con agua y jabón inmediatamente después de manipular o aplicar Ledaga. Los pacientes deben aplicar Ledaga en las zonas de la piel afectadas. En caso que Ledaga entre en contacto con zonas de la piel no afectadas, los pacientes deben lavarse las zonas expuestas con agua y jabón.
- Los cuidadores deben usar guantes desechables de nitrilo para aplicar Ledaga a los pacientes. Los cuidadores deben quitarse los guantes con cuidado (dándoles la vuelta a la hora de extraerlos para evitar el contacto con Ledaga) y después, lavarse bien las manos con agua y jabón. En caso de exposición accidental de la piel a Ledaga, los cuidadores deben lavarse a fondo las zonas expuestas con agua y jabón de inmediato, durante al menos 15 minutos. Quitarse la ropa contaminada y lavarla.
- La abertura del tubo está cubierta por un precinto de seguridad de aluminio. El tapón se debe utilizar para perforar el precinto de aluminio. No se debe usar el tubo, y se debe contactar con el farmacéutico, en caso de que falte el precinto o esté perforado o abierto.
- Ledaga se debe aplicar inmediatamente después de sacarlo de la nevera o en los 30 minutos posteriores. El tubo se debe volver a colocar en la nevera inmediatamente después de cada uso. Con las manos limpias, el tubo se debe colocar de nuevo en su caja original y esta, en la bolsa de plástico transparente con cierre suministrada para su conservación en la nevera.
- Ledaga debe aplicarse en la piel completamente seca, como mínimo 4 horas antes o 30 minutos después de ducharse o lavarse. El paciente debe dejar que las zonas tratadas se sequen durante 5 a 10 minutos tras la aplicación antes de cubrirlas con ropa. Los apósitos oclusivos (herméticos al aire o al agua) no deben usarse en zonas de piel donde se haya aplicado Ledaga.
- Se pueden aplicar emolientes (hidratantes) u otros productos tópicos en las zonas tratadas 2 horas antes o 2 horas después de la aplicación de Ledaga.
- Se debe evitar la exposición a fuegos, llamas y cigarrillos hasta que Ledaga se haya secado.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a clormetina o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Exposición mucosa u ocular

Se debe evitar el contacto con las membranas mucosas, especialmente las de los ojos. La exposición de las mucosas, como la bucal o la nasal, causa dolor, enrojecimiento y ulceración, que pueden ser graves. La exposición ocular a clormetina provoca dolor, quemazón, inflamación, fotofobia y visión borrosa. Pueden darse casos de ceguera y lesiones graves e irreversibles del segmento anterior del ojo.

Se debe advertir a los pacientes que, en caso de exposición de las membranas mucosas:

- se deben irrigar inmediatamente durante al menos 15 minutos con una cantidad abundante de agua (o solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%), o solución salina equilibrada para irrigación oftálmica si hay exposición ocular) y
- obtener atención médica inmediata (incluyendo consulta oftalmológica si hay exposición ocular).

Reacciones cutáneas locales

Se debe evaluar a los pacientes durante el tratamiento a fin de detectar reacciones cutáneas como dermatitis (p. ej., enrojecimiento, hinchazón, inflamación), prurito, ampollas, ulceración e infecciones. Existe un mayor riesgo de reacciones cutáneas a clormetina en el rostro, los genitales, el ano y las zonas intertriginosas.

Para consultar la información relativa a la modificación de la dosis en caso de reacciones cutáneas, ver sección 4.2.

Hipersensibilidad

Se han publicado en la literatura médica casos de reacciones de hipersensibilidad, incluidos casos aislados de anafilaxia, tras el uso de formulaciones tópicas de clormetina (ver secciones 4.3 y 4.8).

Cáncer de piel

Los tratamientos cutáneos contra el LCCT-MF se han asociado a neoplasias cutáneas secundarias, aunque no se ha establecido la contribución específica de clormetina. Se debe vigilar a los pacientes para detectar una posible aparición de otros tipos de cáncer de piel durante el tratamiento con clormetina y tras su interrupción.

Exposición secundaria a Ledaga

Toda persona a excepción del paciente debe evitar el contacto de la piel con Ledaga. Los riesgos de una exposición secundaria son, entre otros, reacciones cutáneas, lesiones en la mucosa y cáncer de piel. Se deben seguir las instrucciones de aplicación recomendadas para prevenir una exposición secundaria (ver sección 4.2).

Excipientes

Este medicamento contiene propilenglicol y butilhidroxitolueno.

El propilenglicol puede provocar irritación cutánea.

El butilhidroxitolueno puede provocar reacciones cutáneas locales (p. ej., dermatitis de contacto) o irritación ocular y de las membranas mucosas.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

No se recomienda utilizar Ledaga en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de clormetina en mujeres embarazadas.

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción tras la administración sistémica (ver sección 5.3).

No se recomienda utilizar Ledaga durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si clormetina se excreta en la leche materna.

No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/lactantes, debido a la posible exposición sistémica o local del lactante a clormetina a través del contacto con la piel de la madre.

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

En animales, se han documentado efectos adversos de clormetina sobre la fertilidad masculina tras la administración sistémica (ver sección 5.3). Se desconoce la relevancia en seres humanos que reciben clormetina tópica.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Ledaga sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En un ensayo controlado y aleatorizado (n = 128 pacientes expuestos a Ledaga durante una mediana de 52 semanas), las reacciones adversas a Ledaga más frecuentes fueron reacciones cutáneas: dermatitis (54,7 %; p. ej., irritación, eritema, exantema, urticaria, quemazón y dolor), prurito (20,3 %), infecciones (11,7 %), formación de úlceras y ampollas (6,3 %) e hiperpigmentación de la piel (5,5 %). Se notificaron reacciones de hipersensibilidad cutánea en el 2,3 % de los pacientes tratados.

Tabla de reacciones adversas

A continuación se presentan las reacciones adversas a Ledaga notificadas en un ensayo controlado con principio activo en pacientes con LCCT-MF. Las frecuencias se definen mediante la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Trastornos del sistema inmunológico	
Frecuentes	Hipersensibilidad
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	Dermatitis, infecciones cutáneas, prurito
Frecuentes	Formación de úlceras y ampollas, hiperpigmentación cutánea

Pacientes de edad avanzada

En el ensayo clínico controlado, el 31 % (79/255) de la población del estudio tenía 65 años o más. El perfil de seguridad observado en los pacientes de edad avanzada coincidió con el observado en la población total de pacientes.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No se notificaron casos de sobredosis después del uso cutáneo de Ledaga durante el programa de desarrollo clínico ni durante el período poscomercialización. El manejo de la sobredosis debe consistir en lavar la zona expuesta con agua.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, análogos de las mostazas nitrogenadas, código ATC: L01AA05.

Mecanismo de acción

Clormetina es un agente alquilante bifuncional que inhibe las células que proliferan rápidamente.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia y la seguridad de Ledaga se evaluaron en un ensayo clínico aleatorizado de no inferioridad, multicéntrico, controlado con principio activo y con enmascaramiento para el evaluador (estudio 201), en 260 pacientes adultos con LCCT-MF en estadio IA (141), IB (115) y IIA (4) que habían recibido al menos un tratamiento cutáneo previo. Los tratamientos previos permitidos fueron corticoesteroides tópicos, fototerapia, bexaroteno tópico y mostaza nitrogenada tópica. No se exigió que los pacientes fueran resistentes o intolerantes a los tratamientos previos. Se estratificó a los pacientes conforme al estadio (IA frente a IB y IIA) y, a continuación, fueron aleatorizados para recibir Ledaga (equivalente a 0,02 % de clorhidrato de clormetina) o el medicamento de comparación (una pomada de clorhidrato de clormetina al 0,02 % a base de derivados del petróleo).

El medicamento del estudio se aplicó por vía tópica una vez al día durante 12 meses. En caso de reacciones cutáneas, la administración se suspendió definitivamente o continuó a una menor frecuencia. La mediana de uso diario de Ledaga fue de 1,8 g. El uso diario máximo individual en el ensayo fue de 10,5 g de gel (es decir, 2,1 mg de clorhidrato de clormetina).

La variable principal de la eficacia en el estudio 201 fue la tasa de respuestas de acuerdo con la puntuación en la evaluación compuesta de la gravedad de las lesiones iniciales (CAILS, *Composite Assessment of Index Lesion Severity*). Esta evaluación la llevó a cabo un observador con enmascaramiento. La respuesta se definió como una mejora del 50 % como mínimo en la puntuación CAILS basal, confirmada en una visita posterior al menos 4 semanas después. La respuesta completa se definió como una puntuación CAILS confirmada de 0. La respuesta parcial se definió como una reducción de un 50 % como mínimo en la puntuación CAILS basal. Se consideró que la no inferioridad quedaba demostrada si el límite inferior del intervalo de confianza del 95 % en torno al cociente de las tasas de respuesta (Ledaga/medicamento comparador) era superior o igual a 0,75. La puntuación CAILS se ajustó eliminando la puntuación de pigmentación y simplificando la escala de elevación de la placa.

La variable secundaria más importante fue la evaluación de todas las lesiones de los pacientes mediante el instrumento de evaluación ponderada por gravedad (SWAT, *Severity Weighted Assessment Tool*). Los criterios de respuesta fueron los mismos que para CAILS.

La eficacia se evaluó en la población evaluable a efectos de la eficacia (EE), constituida por los 185 pacientes que recibieron tratamiento durante al menos 6 meses sin desviaciones importantes del protocolo [Tabla 1], y en la población por intención de tratar (ITT), constituida por los 260 pacientes aleatorizados.

Tabla 1 Tasas de respuestas confirmadas por los instrumentos CAILS y SWAT a los 12 meses en el estudio 201 (población evaluable a efectos de la eficacia)

	Tasas de respuesta (%)		Cociente	IC 95 %
	Ledaga N = 90	Medicamento de comparación N = 95		
Respuesta global (RC + RP) CAILS	76,7 %	58,9 %	1,301	1,065- 1,609
Respuesta completa (RC)	18,9 %	14,7 %		
Respuesta parcial (RP)	57,8 %	44,2 %		
Respuesta global (RC + RP) SWAT	63,3 %	55,8 %	1,135	0,893- 1,448
Respuesta completa (RC)	8,9 %	4,2 %		
Respuesta parcial (RP)	54,4 %	51,6 %		

CAILS = *Composite Assessment of Index Lesion Severity* (evaluación compuesta de la gravedad de las lesiones iniciales); IC = intervalo de confianza; RC = respuesta completa; RP = respuesta parcial; SWAT = *Severity Weighted Assessment Tool* (instrumento de evaluación ponderada por gravedad).

El cociente entre las respuestas y el intervalo de confianza del 95 % en la población ITT fue de 1,226 (0,974-1,552) con la evaluación por CAILS y de 1,017 (0,783-1,321) con SWAT; por tanto, concordaron con los de la población EE en las respuestas globales evaluadas con CAILS y SWAT.

Se observaron reducciones en las puntuaciones medias de CAILS ya a las 4 semanas, y se siguieron observando reducciones adicionales al continuar con el tratamiento.

En la población EE, el porcentaje de pacientes que lograron una respuesta confirmada por CAILS fue similar en los estadios IA (79,6 %) y IB-IIA (73,2 %).

Los resultados en otras variables secundarias (respuesta porcentual de superficie corporal afectada, tiempo hasta la primera respuesta confirmada por CAILS, duración de la primera respuesta confirmada por CAILS y tiempo hasta la progresión de la enfermedad) coincidieron con los observados con la evaluación mediante CAILS y SWAT.

Un número reducido de los pacientes tratados con Ledaga utilizó corticoesteroides tópicos (6,3 %, 8/128). Por tanto, aún no se ha establecido la seguridad del uso concomitante de Ledaga con corticoesteroides tópicos.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Ledaga en todos los grupos de la población pediátrica en el linfoma cutáneo de células T (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Los pacientes que recibieron Ledaga en el estudio 201 no presentaron concentraciones medibles de clormetina en sangre obtenida 1, 3 y 6 horas después de la aplicación el día 1 y en la visita del primer mes.

De forma análoga, los pacientes que recibieron gel de clormetina al 0,04 % en un estudio de seguimiento (estudio 202) no presentaron concentraciones medibles de clormetina ni de su producto de degradación [2-(2-cloroetil sulfanil)etanol] en sangre obtenida 1 hora después de la aplicación el día 1 ni tras 2, 4 y 6 meses de tratamiento.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Se ha mostrado que clormetina es genotóxica en células bacterianas, vegetales y de mamífero. En estudios de carcinogénia en ratas y ratones, clormetina fue carcinogénica tras la administración subcutánea e intravenosa.

La aplicación dérmica de clormetina a ratones a una dosis de 15 mg/kg durante un máximo de 33 semanas provocó tumores cutáneos (carcinomas espinocelulares y papiloma cutáneo). No se notificó la aparición de tumores sistémicos tras la administración tópica de clormetina.

La administración intravenosa de clormetina redujo la fertilidad en ratas macho a una dosis de $\geq 0,25$ mg/kg una vez cada 2 semanas durante 24 semanas. No se han publicado en la literatura especializada estudios en animales sobre el efecto de clormetina sobre la fertilidad en las hembras.

Clormetina provocó malformaciones fetales en ratones y ratas tras la administración en forma de inyecciones únicas de 1–2,5 mg/kg. Otros resultados en animales tras la administración en forma de inyecciones únicas son letalidad embriofetal y retraso del crecimiento.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Dietilenglicol monoetiléter
Propilenglicol (E 1520)
Alcohol isopropílico
Glicerol (E 422)
Ácido láctico (E 270)
Hidroxipropilcelulosa (E 463)
Cloruro de sodio
Mentol racémico
Edetato de disodio
Butilhidroxitolueno (E 321)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

Tubo congelado

5 años en el congelador (-15°C a -25°C).

Tras descongelar

60 días en la nevera (entre 2°C y 8°C).

Ledaga se debe sacar de la nevera justo antes de la aplicación y volver a colocarlo inmediatamente después de cada uso en la caja, en el interior de su bolsa de plástico transparente con cierre y a prueba de niños.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Tubo sin abrir

Conservar y transportar congelado (-15°C a -25°C) o refrigerado (entre 2°C y 8°C).

Tras descongelar

Conservar y transportar refrigerado (entre 2°C y 8°C).

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Ledaga se suministra en un tubo de aluminio blanco con superficie interna lacada, precinto de aluminio y tapón blanco de polipropileno. Cada tubo contiene 60 g de gel.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ledaga es un medicamento citotóxico.

Los cuidadores deben usar guantes desechables de nitrilo cuando manipulen Ledaga. Los pacientes y cuidadores deben lavarse las manos después de usar Ledaga.

Ledaga es un producto a base de alcohol y es inflamable. Se deben seguir las instrucciones de aplicación recomendadas (ver sección 4.2).

La cantidad de Ledaga refrigerado no utilizado debe desecharse después de 60 días, junto con la bolsa de plástico.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, incluidos la bolsa de plástico y los guantes de nitrilo utilizados para la aplicación, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1171/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 3 de marzo de 2017
Fecha de la última renovación: 07 enero 2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irlanda

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Para minimizar y prevenir el riesgo identificado importante de “toxicidad de las membranas mucosas / ojos” y el riesgo potencial importante de “exposición secundaria a a alguien diferente del paciente”, el TAC asegurará que, las siguientes medidas adicionales de minimización de riesgos se cumplen en cada estado miembro donde se comercializa Ledaga:

- Ledaga debe ser suministrado en una bolsa de plástico transparente con cierre, y a prueba de niños para prevenir la exposición secundaria y contaminación cuando Ledaga se conserva en la nevera:
 - Las instrucciones del uso adecuado, abertura y eliminación de la bolsa de plástico deben estar impresas en la bolsa de plástico. El TAC debe acordar el contenido y formato del texto antes del lanzamiento de Ledaga en cada Estado Miembro con las Autoridades Nacionales Competentes.

- La bolsa de plástico no debe utilizarse para otros propósitos y debe desecharse después de 60 días, junto con el resto de Ledaga refrigerado no utilizado y cualquier material de desecho, incluyendo los guantes de nitrilo conforme a los requisitos locales.
- La tarjeta de información para el paciente, incluida en la caja de Ledaga, y el prospecto para el paciente son proporcionados a todos los pacientes y cuidadores que van a administrar y utilizar Ledaga.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE CARTÓN

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ledaga 160 microgramos/g gel
clormetina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada gramo de gel contiene 160 microgramos de clormetina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Dietilenglicol monoetiléter, propilenglicol, alcohol isopropílico, glicerol, ácido láctico, hidroxipropilcelulosa, cloruro de sodio, mentol racémico, edetato disódico y butilhidroxitolueno.

Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Gel
60 g

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Uso tópico.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Citotóxico: manipular con precaución
Inflamable: no exponer a fuego, llamas ni cigarrillos encendidos

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD
Desechar 60 días después de la descongelación. CAD: ../../....

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Tubo sin abrir: conservar y transportar congelado (–15 °C a –25 °C) o refrigerado (entre 2 °C y 8 °C).

Tras descongelar: conservar y transportar refrigerado (+2 °C y +8 °C). No congelar.

Mantener Ledaga en la caja dentro de la bolsa de plástico con cierre a prueba de niños.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

La eliminación del tubo, la bolsa de plástico y los guantes de nitrilo, se realizará de acuerdo con la normativa local.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1171/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Ledaga

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC

SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

TUBO 60 g

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ledaga 160 microgramos/g gel

clormetina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada gramo de gel contiene 160 microgramos de clormetina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Dietilenglicol monoetiléter, propilenglicol, alcohol isopropílico, glicerol, ácido láctico, hidroxipropilcelulosa, cloruro de sodio, mentol racémico, edetato disódico y butilhidroxitolueno.
Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Gel

60 g

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Uso tópico.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Citotóxico

Inflamable

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Desechar 60 días después de la descongelación

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Tubo sin abrir: conservar y transportar congelado o refrigerado.

Tras descongelar: conservar y transportar refrigerado.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

La eliminación del tubo, la bolsa de plástico y los guantes de nitrilo, se realizará de acuerdo con la normativa local.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1171/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE****17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D****18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

Tarjeta de información para el paciente

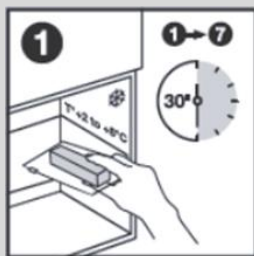
Panel 1

Instrucciones para el paciente y el cuidador

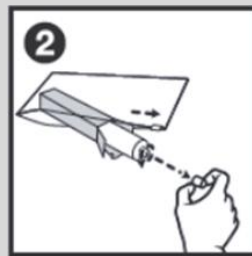
LEDAGA 160 microgramos/g
gel
clormetina

Panel 2

En caso de que LEDAGA entre en contacto directo con la piel en personas que no sean los pacientes, lávese la zona con abundante agua y jabón durante 15 minutos. Quítese y lave la ropa contaminada y póngase en contacto con su médico. En caso de exposición en zonas de piel no afectadas del paciente, el paciente se debe lavar la zona con agua y jabón. La bolsa de plástico transparente con cierre suministrada con LEDAGA, diseñada para prevenir la exposición secundaria y las contaminaciones, dispone de un mecanismo de seguridad para niños. No tire ningún producto sanitario ni los guantes de nitrilo utilizados para la aplicación y pregunte a su farmacéutico.



Aplique LEDAGA inmediatamente o en los 30 minutos posteriores de sacarlo de la nevera.

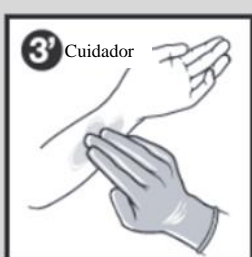


Abra la bolsa de plástico, saque LEDAGA de la caja de cartón y abra el tubo. Antes del primer uso, utilice el tapón para perforar el precinto. No utilice el producto si no hay precinto o si está dañado.

Panel 3



Aplique una fina capa del medicamento sobre la piel completamente seca al menos 4 horas antes o 30 minutos después de ducharse o asearse.

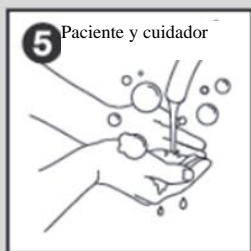


Los cuidadores deben llevar guantes de nitrilo desechables (a modo de protección) antes de aplicar una fina capa sobre la piel completamente seca. Tras la aplicación, se deben quitar los guantes dándoles la vuelta para evitar el contacto con LEDAGA.

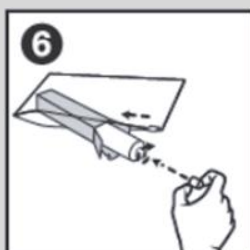


Deje secar el gel (5-10 minutos) antes de cubrir la zona con la ropa. No utilice vendajes oclusivos. LEDAGA es inflamable. Evite el contacto con una llama viva o con un cigarrillo encendido hasta que el producto esté seco. No utilice productos cutáneos en las 2 horas anteriores o posteriores a la aplicación.

Panel 4



Inmediatamente después de la aplicación, lávese las manos con agua y jabón.



Con las manos limpias, cierre el tubo, vuelva a colocarlo en su caja y en la bolsa de plástico transparente con cierre.



Guarde la bolsa de plástico transparente con cierre en la nevera. Manténgala fuera del alcance de los niños.

B. PROSPECTO

Prospecto: Información para el paciente

Ledaga 160 microgramos/g gel clormetina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Ledaga y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Ledaga
3. Cómo usar Ledaga
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Ledaga
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Ledaga y para qué se utiliza

Ledaga contiene el principio activo clormetina. Se trata de un medicamento contra el cáncer, que se aplica sobre la piel para tratar el linfoma cutáneo de células T de tipo micosis fungoide (LCCT-MF).

El LCCT-MF es una enfermedad en la que determinadas células del sistema inmunitario del organismo, llamadas células T, se vuelven cancerosas y afectan a la piel. Clormetina es un tipo de medicamento contra el cáncer denominado «agente alquilante». Este medicamento impide la multiplicación y proliferación de las células que se están dividiendo (como las células del cáncer), uniéndose al ADN.

El uso de Ledaga solo está indicado en adultos.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Ledaga

No use Ledaga

- Si es alérgico (hipersensible) a clormetina o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a usar Ledaga.

- Se debe evitar el contacto con los ojos. No se aplique el medicamento cerca de los ojos, en los labios, ni dentro de los orificios nasales o de los oídos.
- Al contacto con los ojos, Ledaga puede provocar dolor, quemazón, hinchazón, enrojecimiento, sensibilidad a la luz y visión borrosa. También ceguera y lesiones oculares graves y permanentes. En caso de contacto de Ledaga con los ojos, láveselos inmediatamente durante un mínimo de 15 minutos con gran cantidad de agua, con una «solución de cloruro sódico al 0,9 %» o con una solución oftálmica, y solicite asistencia médica (incluida la consulta con un oftalmólogo) lo antes posible.
- Si el medicamento entra en contacto con la boca o la nariz puede provocar dolor, enrojecimiento y úlceras que podrían ser graves. Lávese inmediatamente la zona afectada durante un mínimo de 15 minutos con gran cantidad de agua, y solicite asistencia médica lo antes posible.

- Este medicamento puede causar reacciones cutáneas, como inflamación (enrojecimiento e hinchazón), picor, ampollas, úlceras e infecciones (ver sección 4). El riesgo de inflamación de la piel aumenta cuando Ledaga se aplica en la cara, el área genital, el ano o los pliegues cutáneos.
- Informe a su médico si alguna vez ha tenido una reacción alérgica a clormetina. Consulte a su médico o solicite atención médica de urgencias si sufre reacciones alérgicas a Ledaga (ver sección 4).
- Se han comunicado casos de cáncer de piel (crecimiento anormal de las células de la piel) después de la aplicación cutánea de clormetina, aunque se desconoce si este medicamento fue la causa. Su médico le examinará la piel para detectar un posible cáncer durante y tras el tratamiento con Ledaga. Informe a su médico si detecta nuevas zonas dañadas o úlceras en la piel.
- Toda persona (por ejemplo, el cuidador) a excepción del paciente debe evitar el contacto de la piel con Ledaga. Los riesgos del contacto directo con la piel son inflamación (dermatitis), lesiones en los ojos, la boca o la nariz y cáncer de piel. Los cuidadores que accidentalmente se expongan a Ledaga deben lavarse la zona afectada de inmediato durante un mínimo de 15 minutos. Quitarse toda la ropa contaminada y lavarla. Obtenga atención médica de inmediato si Ledaga entra en contacto con los ojos, la boca o la nariz.

Niños y adolescentes

No administre este medicamento a niños y adolescentes menores de 18 años ya que no se ha establecido su seguridad y eficacia en este grupo de edad.

Otros medicamentos y Ledaga

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de clormetina en mujeres embarazadas. Por tanto, no se recomienda utilizar Ledaga durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Se desconoce si Ledaga pasa a la leche materna y existe el riesgo de que el lactante esté expuesto a Ledaga a través del contacto con la piel de la madre. Por tanto, no está recomendada la lactancia durante el uso de este medicamento. Debe hablar con su médico antes de comenzar la lactancia para decidir si es mejor comenzarla o utilizar Ledaga.

Conducción y uso de máquinas

No se espera que este medicamento tenga ningún efecto sobre su capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Ledaga contiene propilenglicol y butilhidroxitolueno

El propilenglicol puede provocar irritación en la piel. El butilhidroxitolueno puede provocar reacciones locales en la piel (como dermatitis de contacto) o irritación de los ojos y membranas mucosas.

3. Cómo usar Ledaga

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte a su médico o farmacéutico.

Ledaga solo está indicado para utilizarlo sobre la piel.

La dosis recomendada es la aplicación de una fina capa una vez al día en las zonas afectadas de la piel. La dosis es la misma para los pacientes de edad avanzada (de 65 años en adelante) que para los adultos de menor edad (de 18 años en adelante).

Es posible que el médico interrumpa su tratamiento si presentase una inflamación grave de la piel (enrojecimiento e hinchazón), ampollas y úlceras. Una vez que mejoren los síntomas, su médico podría indicarle que reanude el tratamiento.

Instrucciones de uso:

- Siga exactamente las instrucciones de administración de Ledaga indicadas por su médico o farmacéutico.
- Los cuidadores deben usar guantes desechables de nitrilo (un tipo especial de guantes; en caso de duda, consulte a su médico o farmacéutico) para aplicar este medicamento a los pacientes.
- Quítele el tapón al tubo justo antes de utilizarlo. Perfore el precinto con el tapón.
- Aplique Ledaga justo después de sacarlo de la nevera o en los 30 minutos posteriores.
- Aplique una fina capa del medicamento en la piel completamente seca, como mínimo 4 horas antes o 30 minutos después de ducharse o lavarse.
- Aplique Ledaga en las zonas de la piel afectadas. En caso que Ledaga entre en contacto con zonas de la piel no afectadas, los pacientes deben lavar las zonas expuestas con agua y jabón.
- Deje secar la zona de 5 a 10 minutos tras aplicar el medicamento antes de cubrirla con ropa.
- Si es el paciente el que se aplica el gel, lávese las manos con agua y jabón inmediatamente después de la aplicación.
- Si es el cuidador el que aplica el gel, quítese los guantes con cuidado (dándoles la vuelta a la hora de extraerlos para evitar el contacto con Ledaga) y después, lávese bien las manos con agua y jabón.
- Ledaga es suministrado con una bolsa de plástico, transparente con cierre y a prueba de niños. Si no es así, consulte con su farmacéutico.
- Con las manos limpias, vuelva a colocar Ledaga en su caja original y esta, en la bolsa de plástico. Vuelva a meter el medicamento en la nevera después de cada uso.
- No se debe cubrir la zona tratada con vendajes herméticos al agua ni al aire después de haber aplicado este medicamento.
- Hasta que Ledaga se haya secado sobre la piel, evite aproximarse a llamas directas o cigarrillos encendidos. Ledaga contiene alcohol y, por tanto, se considera inflamable.
- No se aplique cremas hidratantes ni ningún otro producto sobre la piel (ni siquiera medicamentos) en las 2 horas previas ni en las 2 horas posteriores a la aplicación diaria de Ledaga.
- Mantenga Ledaga fuera del alcance de los niños y del contacto con alimentos, guardándolo en la caja dentro de la bolsa de plástico.

Si usa más Ledaga del que debe

No se aplique Ledaga más de una vez al día. Si se aplica más cantidad de la recomendada, consulte a su médico.

Si olvidó usar Ledaga

No utilice una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Aplíquese la siguiente dosis cuando le corresponda.

Si interrumpe el tratamiento con Ledaga

Su médico determinará cuánto tiempo debe utilizar Ledaga y cuándo se puede interrumpir el tratamiento. No debe interrumpir el tratamiento con este medicamento a menos que se lo indique su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

DEJE de utilizar Ledaga e informe a su médico **inmediatamente** si padece una reacción alérgica (de hipersensibilidad).

Una reacción alérgica puede cursar con todos o algunos de los siguientes síntomas:

- Hinchazón de los labios, la cara, la garganta o la lengua.
- Erupción cutánea.
- Dificultad para respirar.

Otros efectos adversos son los siguientes:

Informe a su médico lo antes posible si padece alguno de los siguientes efectos adversos:

Efectos adversos **muy frecuentes** en la zona tratada (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes):

- Inflamación de la piel (dermatitis)
- Infecciones cutáneas
- Picor (prurito)

Efectos adversos **frecuentes** en la zona tratada (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes):

- Úlceras en la piel
- Ampollas
- Oscurecimiento de la piel

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o, farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Ledaga

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta del tubo y en la caja después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C) en todo momento, asegurando que el tubo está en la caja dentro de la bolsa de plástico transparente con cierre y a prueba de niños.

No utilice el tubo de Ledaga, esté abierto o sin abrir, si han pasado más de 60 días de conservación en la nevera.

Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los guantes de nitrilo, de la bolsa de plástico y de los medicamentos que ya no necesita. Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Ledaga

- El principio activo es clormetina. Cada gramo de gel contiene 160 microgramos de clormetina.
- Los demás componentes son: dietilenglicol monoetiléter, propilenglicol (E 1520), alcohol isopropílico, glicerol (E 422), ácido láctico (E 270), hidroxipropilcelulosa (E 463), cloruro de sodio, mentol racémico, edetato disódico y butilhidroxitolueno (E 321).
Ver el final de la sección 2 para más información sobre el propilenglicol y el butilhidroxitolueno.

Aspecto del producto y contenido del envase

Ledaga es un gel transparente incoloro.

Cada tubo de aluminio contiene 60 gramos de gel y tiene un tapón de rosca de color blanco.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.

Damastown

Mulhuddart

Dublin 15

Irlanda

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Recordati

Tél/Tel: +32 2 46101 36

Lietuva

Recordati AB.

Tel: + 46 8 545 80 230

Švedija

България

Recordati Rare Diseases

Тел.: +33 (0)1 47 73 64 58

Франция

Luxembourg/Luxemburg

Recordati

Tél/Tel: +32 2 46101 36

Belgique/Belgien

Česká republika

Recordati Rare Diseases

Tel: +33 (0)1 47 73 64 58

Francie

Magyarország

Recordati Rare Diseases

Tel: +33 (0)1 47 73 64 58

Franciaország

Danmark

Recordati AB.

Tlf: + 46 8 545 80 230

Sverige

Malta

Recordati Rare Diseases

Tel: +33 1 47 73 64 58

Franza

Deutschland

Recordati Rare Diseases Germany GmbH

Tel: +49 731 140 554 0

Nederland

Recordati

Tel: +32 2 46101 36

België

Eesti

Recordati AB.

Tel: + 46 8 545 80 230

Rootsi

Norge

Recordati AB.

Tlf: + 46 8 545 80 230

Sverige

Ελλάδα

Recordati Hellas

Τηλ: +30 210 6773822

Österreich

Recordati Rare Diseases Germany GmbH

Tel: +49 731 140 554 0

Deutschland

España

Recordati Rare Diseases Spain S.L.U.

Tel: + 34 91 659 28 90

Polska

Recordati Rare Diseases

Tel: +33 (0)1 47 73 64 58

Francja

France

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

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.
Sími: + 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

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.