

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ledaga 160 microgrammes/g gel

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gramme de gel contient de l'hydrochlorure de chlorméthine équivalent à 160 microgrammes de chlorméthine.

Excipients à effet notoire :

Chaque tube contient 10,5 grammes de propylène glycol et 6 microgrammes d'hydroxytoluène butylé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gel

Aspect clair, gel incolore.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Ledaga est indiqué dans le traitement par voie topique des lymphomes T cutanés de type mycosis fongoïde (LTC-MF) chez les patients adultes (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Ledaga doit être initié par un médecin expérimenté dans la pathologie.

Posologie

Une fine couche de Ledaga doit être appliquée une fois par jour sur les zones cutanées atteintes.

Le traitement par Ledaga devra être arrêté en cas d'apparition d'ulcérations cutanées ou de vésicules, quelle que soit leur intensité, ou de dermatite modérément sévère à sévère (par exemple rougeur cutanée marquée avec œdème). Après amélioration, le traitement par Ledaga pourra être réintroduit à une fréquence d'application réduite à une fois tous les 3 jours. Si la réintroduction du traitement est bien tolérée pendant au moins une semaine, la fréquence pourra être augmentée à une application tous les deux jours pendant au moins une semaine puis à une application par jour, si à nouveau bien tolérée.

Patients âgés

La dose recommandée chez les patients âgés (≥ 65 ans) est identique à celle des patients adultes plus jeunes (voir rubrique 4.8).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Ledaga n'ont pas été établies chez les enfants âgés de 0 à 18 ans. Aucune donnée n'est disponible

Mode d'administration

Ledaga est un médicament à usage topique :

Les instructions suivantes doivent être suivies par les patients ou par l'aidant lors de l'application de Ledaga :

- Les patients doivent se laver les mains à l'eau et au savon immédiatement après la manipulation ou l'application de Ledaga. Les patients doivent appliquer Ledaga sur les zones cutanées atteintes. En cas d'exposition de Ledaga sur des zones cutanées non atteintes, les patients doivent laver la zone exposée au savon et à l'eau.
- L'aidant doit porter des gants jetables en nitrile pendant l'application de Ledaga sur la peau des patients. L'aidant doit retirer les gants avec précaution (en les retournant pendant leur retrait pour éviter le contact avec Ledaga) et se laver les mains soigneusement à l'eau et au savon après les avoir retirés. En cas d'exposition accidentelle cutanée à Ledaga, l'aidant doit immédiatement et soigneusement laver les zones exposées à l'eau et au savon pendant au moins 15 minutes. Oter et laver les vêtements contaminés.
- L'extrémité du tube est recouverte d'un opercule de protection en papier d'aluminium. Le bouchon doit être utilisé pour percer cet opercule. En cas d'absence ou d'altération de l'opercule de sécurité (percé ou descellé) le tube ne doit pas être utilisé et le pharmacien doit être contacté.
- Ledaga doit être appliqué immédiatement après l'avoir sorti du réfrigérateur ou dans les 30 minutes qui suivent. Le tube doit être remis au réfrigérateur immédiatement après chaque utilisation. Avec des mains propres, le tube doit être replacé dans son emballage d'origine et la boîte doit être placée dans le sachet en plastique transparent refermable fourni pour sa conservation dans le réfrigérateur.
- Ledaga doit être appliqué sur une peau complètement sèche, au moins 4 heures avant, ou 30 minutes après une douche ou un bain. Le patient doit laisser sécher les zones traitées pendant 5 à 10 minutes après l'application, avant de les recouvrir avec des vêtements. Les pansements occlusifs (étanches à l'air ou à l'eau) ne doivent pas être utilisés sur les zones cutanées où Ledaga a été appliqué.
- Les produits émoullissants (hydratants) ou d'autres produits topiques peuvent être appliqués sur les zones traitées 2 heures avant ou 2 heures après l'application de Ledaga.
- L'exposition au feu ou à des flammes ainsi que le fait de fumer doivent être évités jusqu'à ce que Ledaga ait séché.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la chlorméthine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Exposition des muqueuses ou des yeux

Le contact avec les muqueuses, en particulier celles des yeux, doit être évité. Le contact avec les muqueuses nasales ou buccales entraîne des douleurs, des rougeurs et des ulcérations pouvant être sévères. Le contact de la chlorméthine avec les yeux entraîne des douleurs, des brûlures, une inflammation, une photophobie et une vision trouble. Une cécité et une lésion irréversible sévère de la partie antérieure de l'œil sont susceptibles de survenir.

Les patients doivent être avertis que si une exposition des muqueuses se produit :

- un rinçage doit être effectué immédiatement pendant au moins 15 minutes avec de grandes quantités d'eau (ou une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour injection ou une solution équilibrée d'irrigation ophtalmique peut être utilisé en cas d'exposition de l'œil), et
- des soins médicaux doivent être prodigués immédiatement (y compris une consultation auprès d'un ophtalmologue en cas d'exposition oculaire).

Réactions cutanées locales

Les patients doivent être surveillés au cours du traitement pour l'apparition de réactions cutanées telle qu'une dermatite (par exemple, une rougeur, un gonflement, une inflammation), un prurit, des vésicules, des ulcérations et des infections cutanées. Le visage, les organes génitaux, l'anus ainsi que les plis sont exposés à un risque accru de réactions cutanées liées à l'application topique de la chlorméthine.

Pour les informations sur les modalités d'adaptation de dose en cas de réactions cutanées, voir la rubrique 4.2.

Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité, incluant des cas isolés d'anaphylaxie, après l'application topique de chlorméthine, ont été rapportées dans la littérature (voir rubriques 4.3 et 4.8).

Cancer cutané

Les traitements topiques spécifiques du LTC-MF ont été associés à la survenue de cancers cutanés secondaires, bien qu'un lien de causalité spécifique avec la chlorméthine n'ait pas été établi. Les patients doivent être surveillés pour le développement de cancers cutanés pendant et après l'arrêt du traitement par la chlorméthine.

Exposition secondaire à Ledaga

Le contact direct de Ledaga avec la peau doit être évité chez les personnes autres que le patient lui-même. Les risques liés à une exposition secondaire peuvent inclure des réactions cutanées, des lésions des muqueuses et des cancers cutanés. Les instructions d'application recommandées doivent être suivies afin d'éviter toute exposition secondaire (voir rubrique 4.2).

Excipients

Ce médicament contient du propylène glycol et l'hydroxytoluène butylé.

Le propylène glycol peut causer une irritation cutanée.

L'hydroxytoluène butylé peut provoquer des réactions cutanées locales (par exemple dermatite de contact), ou une irritation des yeux et des muqueuses.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Ledaga n'est pas recommandé chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthode de contraception.

Grossesse

Les données sur l'utilisation de la chlorméthine chez les femmes enceintes sont limitées.

Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction après une administration systémique (voir rubrique 5.3).

Ledaga est déconseillé pendant la grossesse.

Allaitement

L'excrétion de la chlorméthine dans le lait maternel n'est pas connue.

Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu en raison de la possibilité pour l'enfant allaité d'une exposition topique ou systémique à la chlorméthine par contact avec la peau de sa mère.

Une décision doit être prise quant à l'interruption de l'allaitement ou du traitement par Ledaga, en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la mère qui allaite.

Fertilité

Dans les études conduites chez l'animal, des effets néfastes sur la fertilité masculine après une administration systémique de la chlorméthine ont été documentés (voir rubrique 5.3). La pertinence de ces effets chez l'homme recevant de la chlorméthine par voie topique n'est pas connue.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Ledaga n'a pas d'effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Dans une étude clinique randomisée contrôlée (n = 128 patients exposés à Ledaga pendant une durée médiane de 52 semaines), les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans le groupe Ledaga étaient des effets cutanés : des dermatites (dans 54,7 % des cas, avec par exemple, une irritation cutanée, un érythème, une éruption cutanée, une urticaire, une sensation de brûlures cutanées, une douleur cutanée), un prurit (20,3 %), des infections cutanées (11,7 %), des ulcérations cutanées et des vésicules (6,3 %) et une hyperpigmentation cutanée (5,5 %). Des réactions d'hypersensibilité cutanée ont été rapportées chez 2,3 % des patients traités.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables liés à Ledaga ont été rapportés dans un essai clinique contrôlé *versus* un comparateur actif chez des patients atteints d'un LTC-MF et sont présentés ci-dessous. Les fréquences ont été définies en utilisant la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ;

fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles). Pour chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Affections du système immunitaire	
Fréquents :	Hypersensibilité
Affections cutanées et du tissu sous-cutané	
Très fréquents :	Dermatite, infections cutanées, prurit
Fréquents :	Ulcérations cutanées et vésicules, hyperpigmentation cutanée

Patients âgés

Au cours de l'étude clinique randomisée contrôlée, 31 % (79/255) des patients étaient âgés de 65 ans ou plus. Le profil de tolérance observé chez ces patients âgés était similaire à celui qui a été observé dans la population globale de l'étude.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté après l'usage de Ledaga par voie topique au cours du programme de développement du produit ou après sa commercialisation. En cas de surdosage, un lavage à l'eau de la zone exposée est indiqué.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agent anti-néoplasique, analogues de la moutarde azotée, code ATC : L01AA05

Mécanisme d'action

La chlorméthine est un agent alkylant bifonctionnel qui inhibe les cellules à prolifération rapide.

Efficacité et sécurité clinique

L'efficacité et la sécurité de Ledaga ont été évaluées dans une étude clinique, multicentrique, randomisée, en simple aveugle, contrôlée *versus* un comparateur actif, de non-infériorité (étude 201) portant sur 260 patients adultes atteints de LTC-MF en stade IA (141 patients), IB (115 patients) et IIA (4 patients) ayant reçu antérieurement au moins un traitement spécifique à visée cutanée. Les traitements antérieurs considérés comprenaient les dermocorticoïdes, la photothérapie, le bexarotène topique et les dérivés de moutarde azotée par voie topique. Les patients n'étaient pas tenus d'être non-répondeurs ou intolérants aux traitements antérieurs. Les patients ont été stratifiés en fonction du stade de la maladie (IA vs IB et IIA), puis randomisés pour recevoir soit Ledaga (équivalent à 0,02 % de chlorméthine HCl) soit le comparateur (0,02 % de chlorméthine HCl en pommade).

Le médicament à l'étude devait être appliqué par voie topique une fois par jour pendant 12 mois. En cas de réaction cutanée, les applications pouvaient être arrêtées ou espacées. La quantité médiane quotidienne de Ledaga utilisée était de 1,8 g. La quantité individuelle maximale quotidienne utilisée dans l'étude était de 10,5 g de gel (c'est-à-dire 2,1 mg de chlorméthine HCl).

Le critère principal d'efficacité dans l'étude 201 était le taux de réponse selon le score *CAILS* (*Composite Assessment of Index Lesion Severity*). L'évaluation était effectuée en aveugle par un observateur indépendant. Une réponse complète a été définie comme une amélioration d'au moins 50 % du score *CAILS* par rapport à sa valeur à l'inclusion, confirmée lors d'une visite ultérieure au moins 4 semaines après. Une réponse partielle a été définie comme un score *CAILS* confirmé à 0. Une réponse partielle a été définie comme une réduction d'au moins 50 % du score *CAILS* par rapport à sa valeur à l'inclusion. La non-infériorité a été considérée comme démontrée lorsque la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % autour du rapport des taux de réponse (Ledaga / comparateur actif) était supérieure ou égale à 0,75. Le score *CAILS* a été ajusté par le retrait du score de la pigmentation et par la simplification de notation de l'élévation de la plaque.

Le critère secondaire majeur était l'évaluation des patients à l'aide d'un outil d'évaluation pondérée de gravité : score *SWAT* (*the Severity Weighted Assessment Tool*) évaluant l'ensemble des lésions. Les critères de réponse étaient les mêmes que ceux définis pour le score *CAILS*.

L'efficacité a été évaluée dans la population ayant une « efficacité évaluable » (EE), qui comprenait les 185 patients traités pendant au moins 6 mois sans déviation majeure au protocole [Tableau 1], et dans la population dite « en Intention de Traiter » (ITT), l'ensemble des 260 patients randomisés.

Tableau 1 Taux de réponse confirmés au score *CAILS* et au score *SWAT* à 12 mois dans l'étude 201 (population d'efficacité évaluable)

	Taux de réponses (%)		Ratio	IC à 95 %
	Ledaga n = 90	Comparateur actif n = 95		
Score <i>CAILS</i> Taux global de réponse (RC + RP) %	76,7 %	58,9 %	1,301	1,065 – 1,609
Réponse complète (RC)	18,9 %	14,7 %		
Réponse partielle (RP)	57,8 %	44,2 %		
Score <i>SWAT</i> Taux global de réponse (RC + RP) %	63,3 %	55,8 %	1,135	0,893 – 1,448
Réponse complète (RC)	8,9 %	4,2 %		
Réponse partielle (RP)	54,4 %	51,6 %		

CAILS = *Composite Assessment of Index Lesion Severity* ; IC = Intervalle de confiance ; RC = Réponse complète ; RP = Réponse partielle ; *SWAT* = *Severity Weighted Assessment Tool*.

Le ratio du taux de réponse / IC à 95 % dans la population en ITT était de 1,226 (IC à 95 % de 0,974 à 1,552) pour le score *CAILS* et de 1,017 (IC à 95 % de 0,783 à 1,321) pour le score *SWAT*. Ces ratios étaient donc cohérents avec ceux retrouvés dans la population d'EE pour les deux scores *CAILS* et *SWAT*.

La diminution des scores *CAILS* moyens a été observée dès 4 semaines, et a continué avec la poursuite du traitement.

Dans la population EE, le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse confirmée au score *CAILS* était similaire dans les différents stades de la maladie : IA (79,6 %) et IB - IIA (73,2 %).

Les résultats pour les autres critères secondaires (taux de réponse en pourcentage en fonction de la surface corporelle atteinte, délai jusqu'à la première réponse confirmée au score *CAILS*, durée de la première réponse confirmée au score *CAILS* et le délai jusqu'à la progression de la maladie) étaient cohérents avec ceux obtenus avec le score *CAILS* et le score *SWAT*.

Un petit nombre de sujets (6,3 %, 8/128) traités par Ledaga a utilisé des corticostéroïdes topiques. Par conséquent, la sécurité de l'utilisation concomitante de Ledaga avec des corticostéroïdes topiques n'a pas encore été établie.

Population pédiatrique

L'Agence Européenne du Médicament a levé l'obligation de soumettre des résultats d'études avec Ledaga dans les différentes populations pédiatriques dans le lymphome T cutané (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Aucune concentration mesurable de chlorméthine n'a été détectée dans le sang des patients qui ont reçu Ledaga au cours de l'étude 201 : ni à 1, 3 et 6 heures après la première application au Jour 1 ni à la première visite mensuelle.

De même, aucune concentration mesurable de chlorméthine ou de ses produits de dégradation (*half-mustard*) n'a été détectée dans le sang des patients ayant reçu un gel à la chlorméthine à 0,04 % dans l'étude clinique de suivi (étude 202) 1 heure après l'application au Jour 1 ou après 2, 4 ou 6 mois de traitement.

5.3 Données de sécurité préclinique

La chlorméthine a présenté des propriétés génotoxiques sur des bactéries, des plantes et des cellules de mammifères. La chlorméthine s'est avérée cancérogène après des administrations sous-cutanées et intraveineuses au cours des études de carcinogénicité menées chez le rat et la souris.

L'application de chlorméthine sur la peau de souris à la dose de 15 mg/kg pendant une période allant jusqu'à 33 semaines au maximum a entraîné l'apparition de tumeurs cutanées (carcinomes épidermoïdes et papillomes cutanés). Aucune tumeur systémique n'a été signalée après l'administration topique de chlorméthine.

L'administration intraveineuse de chlorméthine à une dose $\geq 0,25$ mg/kg toutes les deux semaines pendant 24 semaines a altéré la fertilité masculine chez le rat. Aucune étude chez l'animal visant à évaluer les effets de la chlorméthine sur la fertilité féminine n'a été rapportée dans la littérature.

La chlorméthine injectée en dose unique de 1-2,5 mg/kg a entraîné des malformations fœtales chez les souris et les rats. Les résultats d'autres études menées avec la chlorméthine injectée en dose unique chez les animaux ont inclus une létalité embryonnaire et un retard de croissance.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Ether de diéthylène glycol monoéthyl
Propylène glycol (E1520)
Alcool isopropylique
Glycérol (E422)
Acide lactique (E270)
Hydroxypropyl cellulose (E463)
Chlorure de sodium
Menthol racémique
Edétate disodique
Hydroxytoluène butylé (E321)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Avant décongélation :

4 ans au congélateur (entre -15 °C et -25 °C).

Après décongélation :

60 jours au réfrigérateur (entre + 2 °C et + 8 °C).

Ledaga doit être retiré du réfrigérateur juste avant l'application et replacé au réfrigérateur immédiatement après chaque utilisation dans sa boîte et à l'intérieur du sachet en plastique transparent refermable sécurisé pour les enfants.

6.4 Précautions particulières de conservation

Avant ouverture du tube :

A conserver et à transporter congelé (entre -15 °C et -25 °C) ou réfrigéré (entre +2 °C et +8 °C).

Après décongélation :

À conserver et à transporter réfrigéré (entre +2 °C et +8 °C).

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Ledaga est fourni dans un tube en aluminium blanc avec un vernis intérieur, un opercule de protection en aluminium et un bouchon à vis blanc en polypropylène. Chaque tube contient 60 g de gel.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Ledaga est un médicament cytotoxique.

Les aidants doivent porter des gants en nitrile lors de la manipulation de Ledaga. Les patients et les aidants doivent se laver les mains après avoir manipulé Ledaga.

Ledaga est un produit à base d'alcool et est inflammable. Il est recommandé de suivre les instructions d'application (voir rubrique 4.2).

Tout produit Ledaga réfrigéré non utilisé après 60 jours doit être éliminé avec le sachet en plastique.

Tout médicament non utilisé ou tout déchet, y compris le sachet en plastique et les gants en nitrile utilisés pour l'application, doivent être éliminés conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irlande

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1171/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 3 mars 2017

Date du dernier renouvellement :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irlande

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union Européenne (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

En vue de minimiser et de prévenir le Risque Important Identifié de « Toxicité oculaire et au niveau des muqueuses » et le Risque Important Potentiel « d'exposition secondaire d'une personne autre que le patient », le Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que, les mesures additionnelles de réduction du risque sont mises en place dans chacun des États membres où Ledaga est commercialisé :

- Ledaga doit être fourni avec un sachet en plastique, transparent, refermable, afin de prévenir toute exposition secondaire et contamination quand Ledaga est conservé au réfrigérateur :
 - les instructions sur comment utiliser, ouvrir et éliminer correctement le sachet en plastique doivent être imprimées sur le sachet en plastique. Le Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché doit se mettre d'accord avec les Autorités nationales compétentes

sur le contenu et le format du texte avant le lancement de Ledaga dans chaque État membre.

- Le sachet en plastique ne doit pas être utilisé à d'autres fins et doit être éliminé après 60 jours, avec le reste du tube de Ledaga non utilisé et tout déchet, y compris les gants en nitrile, conformément à la réglementation locale en vigueur.
- Une carte signal destinée au patient, dimensionnée pour être incluse dans le conditionnement secondaire avec la notice d'information du patient, est fournie à tous les patients et aidants qui sont susceptibles d'appliquer et d'utiliser Ledaga.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ETUI

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ledaga 160 microgrammes/g gel
chlorméthine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gramme de gel contient 160 microgrammes de chlorméthine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Ether diéthylène glycol monoéthylique, propylène glycol, alcool isopropylique, glycérol, acide lactique, hydroxypropylcellulose, chlorure de sodium, menthol racémique, édétate de sodium, hydroxytoluène butylé.
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Gel
60 g

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

A usage topique.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Cytotoxique : A manipuler avec précaution.
Inflammable : A garder éloigné du feu, des flammes, d'une cigarette allumée.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP
jeter 60 jours après décongélation, EXP : .././....

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Avant ouverture du tube : à conserver et à transporter congelé (entre -15 °C et -25 °C) ou réfrigéré (entre +2 °C et +8 °C).

Après décongélation : à conserver et à transporter réfrigéré (entre + 2 °C et + 8 °C). Ne pas recongeler.

Conserver Ledaga dans sa boîte et à l'intérieur du sachet en plastique sécurisé pour les enfants.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Éliminer le tube, le sachet en plastique et les gants en nitrile conformément à la réglementation en vigueur.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1171/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Ledaga

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

TUBE 60 g

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ledaga 160 microgrammes/g gel
chlorméthine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gramme de gel contient 160 microgrammes de chlorméthine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Ether diéthylène glycol monoéthylrique, propylène glycol, alcool isopropylique, glycérol, acide lactique, hydroxypropylcellulose, chlorure de sodium, menthol racémique, édétate de sodium, hydroxytoluène butylé.

Consulter la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Gel
60 g

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
A usage topique.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Cytotoxique
Inflammable

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP
A jeter 60 jours après la décongélation.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Avant ouverture du tube : à conserver et à transporter congelé ou réfrigéré.

Après décongélation : à conserver et à transporter réfrigéré.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Éliminer le tube, le sachet en plastique et les gants en nitrile conformément à la réglementation en vigueur.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1171/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

Carte signal destinée au patient

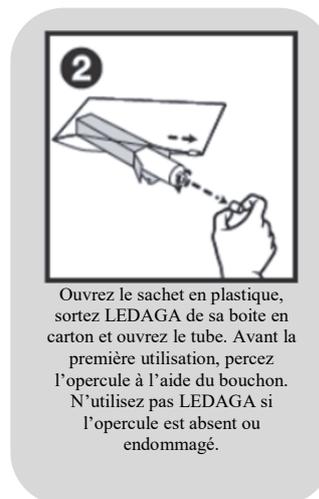
Partie 1

Instructions pour le patient et l'aidant

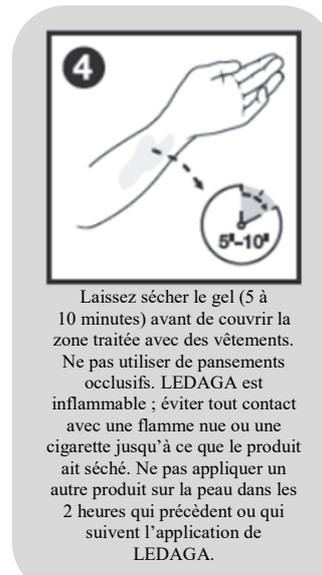
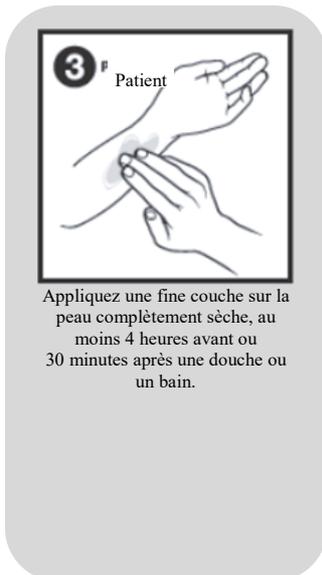
LEDAGA 160 microgrammes/g
gel
chlorméthine

Partie 2

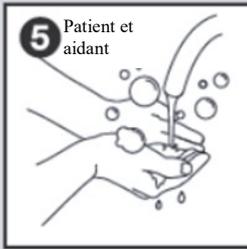
En cas de contact direct de LEDAGA avec la peau de personnes autres que le patient, lavez abondamment à l'eau et au savon pendant 15 minutes. Retirez et lavez les vêtements contaminés et contactez votre médecin. En cas d'exposition de zones de peau saine du patient, celles-ci doivent être lavées à l'eau et au savon. Le sachet en plastique transparent refermable sécurisé pour les enfants est fourni avec LEDAGA afin de prévenir toute exposition et contamination secondaires. Ne pas jeter le médicament non utilisé ou les gants en nitrile usagés dans les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien de les éliminer.



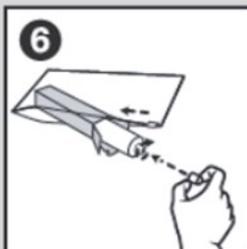
Partie 3



Partie 4



Immédiatement après l'application, lavez-vous les mains à l'eau et au savon.



Avec des mains propres, fermez le tube, remettez-le dans la boîte en carton, puis dans le sachet en plastique transparent et refermez celui-ci.



Placez le sachet en plastique transparent refermable dans le réfrigérateur. Tenir hors de la portée des enfants.

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Ledaga 160 microgrammes/g gel chlorméthine

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, qu'il soit mentionné ou non dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice

1. Qu'est-ce que Ledaga et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Ledaga
3. Comment utiliser Ledaga
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Ledaga
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Ledaga et dans quel cas est-il utilisé

Ledaga contient comme substance active de la chlorméthine qui est un médicament anti-cancéreux utilisé sur la peau pour traiter un lymphome T cutané de type mycosis fongoïde (LTC-MF).

Le LTC-MF est une maladie dans laquelle certaines cellules du système immunitaire de l'organisme appelées lymphocytes-T deviennent cancéreuses et affectent la peau. La chlorméthine est un médicament de type anti-cancéreux appelé « agent alkylant ». Il se fixe à l'ADN des cellules en division, comme les cellules cancéreuses, ce qui les empêche de se multiplier et de proliférer.

L'utilisation de Ledaga est exclusivement réservée à l'adulte.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Ledaga

N'utilisez jamais Ledaga :

- Si vous êtes allergique (hypersensibilité) à la chlorméthine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés à la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Avant d'utiliser Ledaga, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

- Tout contact avec les yeux doit être évité. Ne pas appliquer le médicament à proximité des yeux, à l'intérieur des narines, à l'intérieur des oreilles ou sur les lèvres.
- En cas de contact avec les yeux, Ledaga peut provoquer des douleurs, des brûlures, un gonflement, des rougeurs, une sensibilité à la lumière et une vision trouble. Il peut aussi entraîner une cécité ainsi que des lésions graves permanentes de vos yeux. En cas de contact de Ledaga avec les yeux, rincez-les immédiatement pendant au moins 15 minutes avec de grandes quantités d'eau, de « solution de chlorure de sodium à 0,9 % » ou de solution de rinçage oculaire et consultez un médecin (voire un ophtalmologue) dès que possible.

- En cas de contact avec la bouche ou les narines, Ledaga peut provoquer des douleurs, des rougeurs et des ulcérations qui peuvent être graves. Rincez immédiatement la zone affectée pendant au moins 15 minutes avec de grandes quantités d'eau et consultez un médecin le plus tôt possible.
- Ce médicament peut provoquer des réactions cutanées, telles qu'une inflammation de la peau (rougeur et gonflement), des démangeaisons, des vésicules, des ulcérations et des infections cutanées (voir la rubrique 4). Le risque d'inflammation de la peau est augmentée en cas d'application de Ledaga au niveau du visage, des parties génitales, de l'anus ou les plis de la peau.
- Informez votre médecin si vous avez déjà eu une réaction allergique à la chlorméthine. Contactez votre médecin ou consultez immédiatement si vous présentez une réaction allergique à Ledaga (voir la rubrique 4).
- Des cancers cutanés (multiplication anormale des cellules au niveau de la peau) ont été rapportés après l'application de chlorméthine sur la peau, bien que la responsabilité de la chlorméthine n'ait pas été établie. Votre médecin examinera votre peau pour détecter d'éventuels cancers de la peau pendant et après votre traitement par Ledaga. Si vous présentez de nouvelles zones cutanées atteintes ou des ulcères, informez-en votre médecin.
- Tout contact cutané direct avec Ledaga doit être évité chez les personnes autres que le patient, notamment l'aidant car il y a des risques de survenue d'inflammation de la peau (dermatite), de lésions des yeux, de la bouche ou du nez et des cancers de la peau. Les membres de l'aidant étant en contact accidentellement avec Ledaga doivent laver immédiatement la zone concernée pendant au moins 15 minutes. Oter et laver tout vêtement contaminé. Consultez immédiatement un médecin si Ledaga entre en contact avec les yeux, la bouche ou le nez.

Enfants et adolescents

Ne donnez pas ce médicament à des enfants ou des adolescents âgés de moins de 18 ans car l'efficacité et la sécurité de médicament n'ont pas été établies dans cette population.

Autres médicaments et Ledaga

Indiquez à votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte, si vous pensez l'être ou prévoyez une grossesse de même que si vous allaitez, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Les données sur l'utilisation de la chlorméthine chez les femmes enceintes sont limitées. Par conséquent, l'utilisation de ce médicament est déconseillée pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas de contraception.

Aucune donnée n'est disponible sur l'éventuel passage de Ledaga dans le lait maternel, et il peut y avoir un risque que l'enfant allaité soit exposé à Ledaga par contact avec la peau de sa mère. Par conséquent, il est recommandé de ne pas allaiter pendant la prise de ce médicament. Parlez-en avec votre médecin avant d'envisager l'allaitement de votre enfant afin de déterminer s'il est préférable d'allaiter ou d'utiliser Ledaga.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ledaga n'a pas d'effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Ledaga contient du propylène glycol et de l'hydroxytoluène butylé

Le propylène glycol peut causer une irritation cutanée. L'hydroxytoluène butylé peut provoquer des réactions cutanées locales (par exemple dermatite de contact) ou une irritation des yeux et des muqueuses.

3. Comment utiliser Ledaga

Veillez à toujours utiliser ce médicament exactement comme votre médecin ou votre pharmacien vous l'a expliqué. En cas de doute, vérifiez auprès de votre médecin ou de votre pharmacien.

Ledaga est destiné à être utilisé uniquement sur la peau.

La dose recommandée est une application en couche mince une fois par jour sur les zones cutanées atteintes. La dose est identique pour les patients âgés (de 65 ans et plus) et pour les patients adultes plus jeunes (à partir de 18 ans).

Votre médecin pourra arrêter votre traitement en cas d'apparition d'une inflammation sévère de la peau (par exemple, rougeur et gonflement), de vésicules et d'ulcérations. Votre médecin pourra vous demander de reprendre votre traitement en cas d'amélioration de vos symptômes.

Mode d'emploi :

- Utilisez Ledaga exactement comme votre médecin ou votre pharmacien vous l'a expliqué.
- Lors de l'application de ce médicament sur la peau des patients, l'aidant doit porter des gants jetables en nitrile (il s'agit de gants spéciaux, demandez à votre médecin ou votre pharmacien en cas de questions).
- Retirez le bouchon du tube juste avant son utilisation. Utilisez le bouchon pour percer l'opercule.
- Appliquez Ledaga immédiatement l'avoir sorti du réfrigérateur ou dans les 30 minutes qui suivent.
- Appliquez Ledaga sur les zones cutanées atteintes. En cas d'exposition de Ledaga sur les zones cutanées non atteintes, lavez la zone exposée au savon et à l'eau.
- Appliquez une fine couche de ce médicament sur votre peau complètement sèche au moins 4 heures avant, ou 30 minutes après une douche ou un bain.
- Laissez sécher les zones traitées pendant 5 à 10 minutes après l'application de votre médicament avant de les recouvrir avec des vêtements.
- Pour les patients appliquant eux-mêmes le gel : lavez-vous les mains à l'eau et au savon immédiatement après l'application.
- Pour l'aidant appliquant le gel : retirez les gants avec précaution (en les retournant à l'intérieur pendant le retrait pour éviter tout contact avec Ledaga), puis lavez-vous soigneusement les mains à l'eau et au savon.
- Ledaga est fourni avec un sachet en plastique transparent, refermable et sécurisé pour les enfants. Si ce n'est pas le cas, demandez-le à votre pharmacien
- Avec des mains propres, remettez le tube de Ledaga dans sa boîte en carton, puis la boîte dans le sachet en plastique. Replacez le au réfrigérateur après chaque utilisation. Après avoir appliqué ce médicament, ne recouvrez pas les zones cutanées traitées avec des pansements occlusifs (étanches à l'air ou à l'eau).
- Tant que les zones cutanées sur lesquelles Ledaga a été appliqué ne sont pas sèches, évitez tout contact avec une flamme ou une cigarette allumée. Ledaga contient de l'alcool et est donc considéré comme inflammable.
- N'appliquez pas de produits hydratants ou tout autre produit sur la peau (y compris les médicaments appliqués sur la peau) dans les 2 heures qui précèdent ou qui suivent l'application quotidienne de Ledaga.

- Tenez hors de la portée des enfants et éviter tout contact avec la nourriture en conservant Ledaga dans sa boîte et à l'intérieur du sachet en plastique

Si vous avez utilisé plus de Ledaga que vous n'auriez dû

N'appliquez pas Ledaga plus d'une fois par jour. Si vous l'avez appliqué à une plus grande fréquence que celle recommandée, demandez conseil à votre médecin.

Si vous oubliez d'utiliser Ledaga

En cas d'oubli, n'appliquez pas le double de la dose pour compenser la dose que vous avez oubliée. .

Si vous arrêtez d'utiliser Ledaga

Votre médecin déterminera la durée de votre traitement par Ledaga et lorsqu'il pourra être arrêté. N'arrêtez pas votre médicament sans le conseil de votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

ARRETEZ l'utilisation de Ledaga et informez votre médecin **immédiatement** si vous ressentez des réactions allergiques (hypersensibilité).

Ces réactions peuvent se manifester par la totalité ou par certains des symptômes suivants :

- Gonflement des lèvres, du visage, de la gorge ou de la langue
- Éruption cutanée
- Difficulté à respirer

D'autres effets indésirables possibles

Parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien dès que possible si vous remarquez l'un des effets indésirables énumérés ci-dessous :

Les effets indésirables **très fréquents** sur les zones traitées (pouvant survenir chez plus d'une personne sur 10) :

- Inflammation de la peau (dermatite)
- Infections de la peau
- Démangeaisons (prurit)

Les effets indésirables **fréquents** sur les zones traitées (pouvant survenir jusqu'à une personne sur 10) :

- Ulcérations de la peau
- Vésicules
- Pigmentation de la peau (peau plus foncée)

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration**

décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Ledaga

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le tube et la boîte après la mention « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (entre +2 °C et +8 °C) en permanence en s'assurant que le tube est dans la boîte à l'intérieur du sachet en plastique transparent refermable sécurisé pour les enfants.

N'utilisez pas un tube ouvert ou non ouvert de Ledaga au-delà de la période de 60 jours après décongélation.

Demandez à votre pharmacien comment jeter les gants en nitrile usagés, les sachets en plastique, ainsi que les médicaments que vous n'utilisez plus. Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou les ordures ménagères. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Ledaga

- La substance active est la chlorméthine. Chaque gramme de gel contient 160 microgrammes de chlorméthine.
- Les autres composants sont : l'éther diéthyène glycol monoéthylique, le propylène glycol (E1520), l'alcool isopropylique, le glycérol (E422), l'acide lactique (E270), l'hydroxypropyl cellulose (E463), le chlorure de sodium, le menthol racémique, l'édétate disodique et l'hydroxytoluène butylé (E321).
Voir la fin de la rubrique 2 pour plus d'informations sur le propylène glycol et l'hydroxytoluène butylé.

Comment se présente Ledaga et contenu de l'emballage extérieur

Ledaga est un gel clair, incolore.

Chaque tube d'aluminium contient 60 grammes de gel et est muni d'un bouchon à visse blanc.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.

Damastown

Mulhuddart

Dublin 15

Irlande

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Recordati
Tél/Tel: +32 2 46101 36

България

Recordati Rare Diseases
Тел.: +33 (0)1 47 73 64 58
Франция

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Recordati AB.
Tel: + 46 8 545 80 230
Rootsi

Ελλάδα

Recordati Hellas
Τηλ: +30 210 6773822

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

Recordati AB.
Tel: + 46 8 545 80 230
Švedija

Luxembourg/Luxemburg

Recordati
Tél/Tel: +32 2 46101 36
Belgique/Belgien

Magyarország

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

Malta

Recordati Rare Diseases
Tel: +33 1 47 73 64 58
Franza

Nederland

Recordati
Tel: +32 2 46101 36
België

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

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

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.