

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ledaga 160 Mikrogramm/g Gel

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein Gramm Gel enthält Chlormethinhydrochlorid, entsprechend 160 Mikrogramm Chlormethin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Eine Tube enthält 10,5 Gramm Propylenglycol und 6 Mikrogramm Butylhydroxytoluol

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Gel.

Klares, farbloses Gel.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Ledaga ist zur topischen Behandlung von kutanem T-Zell-Lymphom (MF-CTCL) des Typs Mycosis fungoides bei Erwachsenen indiziert (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Ledaga darf nur von einem entsprechend erfahrenen Arzt begonnen werden.

Dosierung

Ledaga sollte einmal täglich dünn auf die betroffenen Hautpartien aufgetragen werden.

Die Behandlung mit Ledaga sollte, unabhängig von deren Ausmaß, bei Hautgeschwüren, Blasenbildung oder mittelschwerer oder schwerer Dermatitis (z. B. deutliche Hautrötung mit Ödem) abgebrochen werden. Nach einer Besserung kann die Behandlung mit Ledaga mit einer reduzierten Häufigkeit von einmal alle 3 Tage wieder aufgenommen werden. Wird die Behandlung nach Wiederaufnahme mindestens eine Woche lang vertragen, kann die Häufigkeit der Anwendung für mindestens eine Woche auf einmal alle zwei Tage und dann auf einmal täglich gesteigert werden, wenn das vertragen wird.

Ältere Patienten

Die Dosierempfehlung für ältere Patienten (≥ 65 Jahre) entspricht der für jüngere erwachsene Patienten (siehe Abschnitt 4.8).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ledaga bei Kindern im Alter von 0 bis 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Ledaga ist zur Anwendung auf der Haut bestimmt.

Patienten und Pflegekräfte sollten die folgenden Hinweise bei der Anwendung von Ledaga beachten:

- Patienten müssen unmittelbar nach der Handhabung oder Anwendung von Ledaga ihre Hände gründlich mit Wasser und Seife waschen. Patienten sollten Ledaga auf betroffene Hautpartien auftra-

gen. Bei einer Exposition nicht betroffener Hautpartien gegenüber Ledaga sollten Patienten die exponierte Hautpartie mit Seife und Wasser waschen.

- Pflegekräfte müssen bei der Anwendung von Ledaga bei Patienten Einweghandschuhe aus Nitril tragen. Pflegekräfte sollten die Handschuhe vorsichtig ausziehen (und sie dabei umstülpen, um einen Kontakt mit Ledaga zu vermeiden) und sich danach ihre Hände gründlich mit Wasser und Seife waschen. Falls dabei versehentlich die Haut in Berührung mit Ledaga kommt, müssen die Pflegekräfte die exponierten Hautpartien sofort mindestens 15 Minuten lang gründlich mit Wasser und Seife waschen. Kontaminierte Bekleidung ablegen und waschen.
- Die Öffnung der Tube ist mit einer Sicherheits-Folienversiegelung verschlossen. Zum Öffnen der Versiegelung sollte die Verschlusskappe verwendet werden. Falls die Versiegelung fehlt, zerstört oder abgenommen ist, darf die Tube nicht verwendet werden und man sollte sich an den Apotheker wenden.
- Nach der Entnahme aus dem Kühlschrank sollte Ledaga sofort oder innerhalb von 30 Minuten angewendet werden. Die Tube sollte sofort nach jeder Anwendung zurück in den Kühlschrank gelegt werden. Die Tube sollte mit sauberen Händen zurück in die Original-Verpackung gelegt werden. Zur Lagerung im Kühlschrank sollte die Packung in den beiliegenden durchsichtigen, verschließbaren Plastikbeutel gelegt werden.
- Ledaga sollte mindestens 4 Stunden vor oder 30 Minuten nach dem Duschen oder Waschen auf die vollständig trockene Haut aufgetragen werden. Patienten sollten die behandelten Hautpartien 5 bis 10 Minuten nach dem Auftragen trocknen lassen, bevor sie sich anziehen. Luft- oder wasserdichte Okklusivverbände sollten nicht auf mit Ledaga behandelten Hautpartien verwendet werden.
- Emollientia (Feuchtigkeitsspender) oder andere topische Präparate können auf den behandelten Hautpartien 2 Stunden vor oder 2 Stunden nach der Anwendung von Ledaga angewendet werden.
- Feuer, offene Flammen und Rauchen sind zu vermeiden, bis Ledaga getrocknet ist.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Chlormethin oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Exposition von Schleimhaut oder Augen

Der Kontakt mit den Schleimhäuten, insbesondere der Augen, ist zu vermeiden. Eine Exposition der Schleimhäute wie der Mund- oder Nasenschleimhaut verursacht Schmerzen, Rötungen und Geschwüre, die schwer ausfallen können. Ein direkter Augenkontakt mit Chlormethin verursacht Schmerzen, Brennen, Entzündungen, Photophobie und Sehstörungen. Es können Erblindung und schwere irreversible Augenschäden des vorderen Augenabschnitts auftreten.

Patienten sind darauf hinzuweisen, dass falls eine Exposition der Schleimhaut auftritt,

- sofort mindestens 15 Minuten lang mit reichlich Wasser gespült werden muss (bei einer Exposition der Augen kann auch Natriumchloridlösung zur Injektion 9mg/ml (0,9%) oder eine Balanced Salt Solution zur Spülung der Augen verwendet werden), und
- es sollte unverzüglich ein Arzt aufgesucht werden (bei Exposition der Augen sollte auch der Augenarzt konsultiert werden).

Lokale Hautreaktionen

Während der Behandlung sollten Patienten auf Hautreaktionen wie Dermatitis (z. B. Rötungen, Schwellungen, Entzündung), Pruritus, Blasenbildung, Geschwüre und Hautinfektionen untersucht werden. Für Gesicht, Genitalien, Anus und intertriginöse Hautbereiche besteht ein erhöhtes Risiko für Hautreaktionen auf topisches Chlormethin.

Information zur Anpassung der Dosis bei Hautreaktionen, siehe Abschnitt 4.2.

Überempfindlichkeit

Über Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich isolierter Fälle von Anaphylaxie, nach Anwendung von topischen Formulierungen von Chlormethin ist in der Literatur berichtet worden (s. Abschnitte 4.3 und 4.8).

Hautkrebs

Hauttherapien bei MF-CTCL werden mit sekundären Krebserkrankungen der Haut assoziiert, obwohl eine spezifische Beteiligung von Chlormethin nicht nachgewiesen wurde. Die Patienten sollten während und nach der Behandlung mit Chlormethin auf eine Entwicklung von Krebserkrankungen der Haut überwacht werden.

Sekundäre Exposition gegenüber Ledaga

Personen, die nicht Patienten sind, sollten den direkten Hautkontakt mit Ledaga vermeiden. Risiken einer sekundären Exposition können Hautreaktionen, Schleimhautschäden und Hautkrebs beinhalten. Die empfohlenen Anwendungshinweise sind zu befolgen, um eine sekundäre Exposition zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.2).

Sonstige Bestandteile

Das Arzneimittel enthält Propylenglycol und Butylhydroxytoluol, die Hautreizungen (z. B. Kontaktdermatitis) hervorrufen können. Zudem wurde berichtet, dass Butylhydroxytoluol Reizungen der Augen und der Schleimhäute hervorruft.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Die Anwendung von Ledaga bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Schwangerschaft

Es liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Chlormethin bei Schwangeren vor.

Ledaga 160 Mikrogramm/g Gel

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität nach systemischer Anwendung gezeigt (s. Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Ledaga während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Chlormethin in die menschliche Muttermilch übergeht.

Ein Risiko für Neugeborene/Säuglinge kann wegen des Potentials für eine topische oder systemische Exposition des Säuglings gegenüber Chlormethin über den Kontakt mit der Haut der Mutter nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen oder die Behandlung mit Ledaga zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Bei Tieren wurden Nebenwirkungen von Chlormethin auf die männliche Fertilität nach systemischer Anwendung dokumentiert (siehe Abschnitt 5.3). Die Relevanz für Menschen, die topisches Chlormethin erhalten, ist nicht bekannt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Ledaga hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In einer randomisierten, kontrollierten Studie (n=128 erhielten Ledaga für eine mittlere Dauer von 52 Wochen) betrafen die häufigsten Nebenwirkungen die Haut: Dermatitis (54,7 %; z. B. Hautreizungen, Erythem, Hautausschlag, Urtikaria, Brennen und Schmerzen der Haut, Pruritus (20,3 %), Hautinfektionen (11,7 %), Hautulzerationen und Blasenbildung (6,3 %) sowie Hyperpigmentation der Haut (5,5 %). Bei 2,3 % der behandelten Patienten wurden Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut berichtet.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen, über die zu Ledaga in einer aktiv kontrollierten Studie bei Patienten mit MF-CTCL berichtet wurde, werden unten angeführt. Die Häufigkeiten wurden folgendermaßen definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle

Ältere Patienten

In der kontrollierten klinischen Studie waren 31 % (79/255) der Studienpopulation 65 Jahre oder älter. Das Sicherheitsprofil für die älteren Patienten stimmte mit dem

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr häufig	Dermatitis, Hautinfektionen, Pruritus
Häufig	Hautulzerationen und Blasenbildung, Hyperpigmentation der Haut

Erkrankungen des Immunsystems

Häufig	Überempfindlichkeit
--------	---------------------

Sicherheitsprofil für die gesamte Patientenpopulation überein.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle einer Überdosierung nach der Anwendung von Ledaga auf der Haut während des klinischen Entwicklungsprogramms oder des Post-Marketing-Zeitraums berichtet. Der Umgang mit einer Überdosis besteht darin, den exponierten Bereich mit Wasser zu waschen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Stickstofflost-Analoga, ATC-Code: L01AA05.

Wirkmechanismus

Chlormethin ist ein bifunktionelles Alkylans, das schnell proliferierende Zellen hemmt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Wirksamkeit und Sicherheit von Ledaga wurden in einer randomisierten, multizentrischen, Beobachter-verblindeten, aktiv kontrollierten Non-Inferiority-Studie (Studie 201) an 260 erwachsenen Patienten mit MF-CTCL im Stadium IA (141), IB (115) und IIA (4) untersucht, die zuvor mindestens mit einer Lokaltherapie für die Haut behandelt worden waren. Hierzu zählten topische Kortikosteroide, Phototherapie, topisches Bexaroten sowie topisches Stickstofflost (Chlormethin). Es wurde nicht vorausgesetzt, dass Patienten auf vorausgehende Therapien nicht mehr ansprachen oder diese nicht vertrugen. Die Patienten wurden nach dem Erkrankungsstadium (IA vs. IB und IIA) stratifiziert und erhielten randomisiert entweder Ledaga (entspricht 0,02 % Chlormethin-HCl) oder das Vergleichsarzneimittel (eine 0,02 % Chlormethin-HCl-Salbe auf Mineralölbasis).

Die topische Behandlung erfolgte einmal täglich über zwölf Monate. Bei Hautreaktionen konnte die Behandlung eingestellt oder

eingeschränkt fortgesetzt werden. Die mittlere tägliche Dosis von Ledaga betrug 1,8 g. Die höchste individuelle tägliche Dosis betrug in der Studie 10,5 g Gel (d. h., 2,1 mg Chlormethin-HCl).

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt in der Studie 201 war die Ansprechrate auf der CAILS-Skala (Composite Assessment of Index Lesion Severity). Die Untersuchung wurde von einem verblindeten Beobachter durchgeführt. Ein Ansprechen war definiert als eine Verbesserung des CAILS-Score von mindestens 50 % des CAILS-score zu Studienbeginn, die bei einer Folgeuntersuchung wenigstens 4 Wochen später bestätigt wurde. Ein vollständiges Ansprechen wurde definiert als ein bestätigter CAILS-Score von 0. Ein teilweises Ansprechen wurde definiert als eine Reduktion von mindestens 50 % gegenüber dem CAILS-Score zu Studienbeginn. Man ging davon aus, dass Non-inferiority nachgewiesen wurde, wenn die untere Grenze des Konfidenzintervalls von 95 % um die Ratio der Ansprechraten (Ledaga/Vergleichsarzneimittel) herum größer oder gleich 0,75 waren. Der CAILS-Score wurde durch Entfernung des Pigmentierungsscores und Vereinfachung der Skala zur Plaquebewertung adjustiert.

Als wichtiger sekundärer Endpunkt wurden die Patienten mit dem Severity Weighted Assessment Tool (SWAT) basierend auf der Auswertung aller Läsionen untersucht. Die Kriterien für ein Ansprechen waren dieselben wie für CAILS.

Die Wirksamkeit wurde in der Efficacy Evaluable (EE) Population bewertet, die alle 185 Patienten umfasste, die mindestens 6 Monate ohne größere Abweichungen vom Protokoll behandelt wurden [Tabelle 1 auf Seite 3], sowie in der Intent-To-Treat (ITT)-Population, die alle 260 randomisierten Patienten umfasste.

Die Ratio der Ansprechraten und der Konfidenzintervall von 95 % in der ITT-Population waren 1,226 (0,974–1,552) für CAILS und 1,017 (0,783–1,321) für SWAT und daher konsistent mit denen der EE-Population für die Gesamtansprechrate sowohl für bei CAILS wie SWAT.

Bereits nach 4 Wochen wurde eine Reduktion in den mittleren CAILS-Scores beobachtet, wobei weitere Reduktionen bei fort-dauernder Behandlung beobachtet wurden.

In der EE-Population war der prozentuale Anteil der Patienten, die ein bestätigtes Ansprechen bei CAILS erreichten, bei den Erkrankungsstadien IA (79,6 %) und IB-IIA (73,2 %) ähnlich.

Ergebnisse für die anderen sekundären Endpunkte (Ansprechen in Prozent der betroffenen Bereiche der Körperoberfläche, Zeit bis zum ersten bestätigten Ansprechen

Tabelle 1 CAILS und SWAT-bestätigte Ansprechraten bei einer Studiendauer von 12 Monaten (Efficacy Evaluable Population)

	Ansprechraten (0%)		Ratio	95 % KI
	Ledaga N = 90	Vergleichs- medikament N = 95		
CAILS Overall Response (CR + PR)	76,7 %	58,9 %	1,301	1,065 – 1,609
Vollständiges Ansprechen (CR)	18,9 %	14,7 %		
Teilweises Ansprechen (PR)	57,8 %	44,2 %		
SWAT Overall Response (CR + PR)	63,3 %	55,8 %	1,135	0,893 – 1,448
Vollständiges Ansprechen (CR)	8,9 %	4,2 %		
Teilweises Ansprechen (PR)	54,4 %	51,6 %		

CAILS = Composite Assessment of Index Lesion Severity; KI = Konfidenzintervall; CR = Complete Response; PR = Partial Response; SWAT = Severity Weighted Assessment Tool.

gemäß CAILs, Dauer des ersten bestätigten Ansprechens gemäß CAILs und Zeit zum Fortschreiten der Erkrankung) waren konsistent mit denen bei CAILs und SWAT.

Eine geringe Anzahl an Probanden (6,3 %, 8/128), die mit Ledaga behandelt wurden, erhielt topische Kortikosteroide. Daher konnte die Sicherheit der Anwendung von Ledaga in Kombination mit topischen Kortikosteroiden noch nicht nachgewiesen werden.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Ledaga eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei kutanem T-Zell-Lymphom gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Patienten, die in der Studie 201 Ledaga erhielten, wiesen keine messbaren Konzentrationen an Chlormethin im Blut auf, das 1, 3 und 6 Stunden nach der Anwendung an Tag 1 sowie bei der Untersuchung im ersten Monat abgenommen wurde.

Patienten, die in der Folgestudie (Studie 202) Chlormethin-Gel 0,04 % erhielten, wiesen ebenfalls keine messbaren Konzentrationen an Chlormethin oder dessen Abbauprodukt (Halb-Lost) im Blut auf, das 1 Stunde nach der Anwendung an Tag 1 oder nach 2, 4 oder 6 Monaten Behandlung abgenommen wurde.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Chlormethin erwies sich in Bakterien-, Pflanzen und Säugetierzellen als genotoxisch. Chlormethin erwies sich in Kanzerogenitätsstudien an Ratten und Mäusen nach subkutaner und intravenöser Anwendung als karzinogen.

Die dermale Anwendung von Chlormethin an Mäusen mit einer Dosis von 15 mg/kg bis zu 33 Wochen führte zu Hauttumoren (Platteneithelkazinomen und Hautpapillomen). Es gab keine Berichte über systemische Tumoren nach topischer Anwendung von Chlormethin.

Intravenös verabreichtes Chlormethin beeinträchtigte die männliche Fertilität bei Ratten bei einer täglichen Dosis von $\geq 0,25$ mg/kg für 2 Wochen. In der Literatur liegen keine spezifischen Tierstudien zu der Wirkung von Chlormethin auf die weibliche Fertilität vor.

Chlormethin verursachte fetale Missbildungen bei Mäusen und Ratten, wenn es als Einzelinjektionen von 1 – 2,5 mg/kg verabreicht wurde. Weitere Ergebnisse bei Tieren umfassten embryonale Letalität und Wachstumsverzögerung bei Einzelinjektionen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Diethylenglycolmonoethylether
Propylenglycol
2-Propanol
Glycerol
Milchsäure
Hyprolose
Natriumchlorid
Racemethol
Natriumedetat
Butylhydroxytoluol

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Vor Anbruch der Tube

3 Jahre im Gefrierschrank (-15°C bis -25°C).

Nach dem Auftauen

60 Tage im Kühlschrank ($+2^{\circ}\text{C}$ bis $+8^{\circ}\text{C}$).

Ledaga darf erst unmittelbar vor der Anwendung aus dem Kühlschrank genommen werden und ist nach jeder Anwendung sofort wieder im Umkarton in dem kindergesicherten durchsichtigen verschließbaren Plastikbeutel zurück in den Kühlschrank zu legen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Tiefgekühlt lagern und transportieren (-15°C bis -25°C).

Aufbewahrungsbedingungen nach Auftauen des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ledaga wird in einer weißen Aluminiumtube mit Innenlackierung und einem Aluminiumsiegel und einem weißen Schraubverschluss aus Polypropylen angeboten. Eine Tube enthält 60 g Gel.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Ledaga ist ein zytotoxisches Arzneimittel.

Pflegekräfte müssen beim Umgang mit Ledaga Nitril-Handschuhe tragen. Patienten und Pflegekräfte müssen sich nach dem Umgang mit Ledaga die Hände waschen.

Ledaga ist ein Alkohol-basiertes Arzneimittel und ist brennbar. Die empfohlenen Anwendungshinweise sind zu befolgen (siehe Abschnitt 4.2).

Nicht verwendetes gekühltes Ledaga ist nach 60 Tagen zusammen mit dem Plastikbeutel zu entsorgen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial, einschließlich des Plastikbeutels und der zum Auftragen benutzten Nitril-Handschuhe, ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/16/1171/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
3. März 2017

10. STAND DER INFORMATION

04-2019

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin