

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в разделе 4.8.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Хлорметин Ледага, 160 мкг/г, гель для наружного применения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: хлорметин.

1 г геля для наружного применения содержит 160 мкг хлорметина (в виде гидрохлорида).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: пропиленгликоль и бутилгидрокситолуол (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Гель для наружного применения.

Прозрачный бесцветный гель.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Хлорметин Ледага показан к применению у взрослых для лечения грибовидного микоза – формы Т-клеточной лимфомы кожи.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Назначать лечение препаратом Хлорметин Ледага должен врач, имеющий соответствующий опыт лечения.

Режим дозирования

Взрослые

Препарат Хлорметин Ледага наносят 1 раз в сутки ежедневно на пораженные участки кожи в виде тонкой пленки.

Применение препарата Хлорметин Ледага следует прекратить при появлении изъязвлений или буллезных высыпаний на коже любой степени выраженности, или

умеренно выраженного и тяжелого дерматита (например, выраженного покраснения кожи с отеком). Применение препарата Хлорметин Хлорметин Ледага можно возобновить после нормализации состояния кожи, но с меньшей частотой, т.е. 1 раз в 3 дня. При хорошей переносимости препарата в течение как минимум 1 недели частоту его нанесения можно увеличить, т.е. наносить через день в течение как минимум 1 недели, и затем, при сохранении переносимости, перейти на ежедневное нанесение.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Рекомендации по применению препарата у пожилых пациентов (≥ 65 лет) такие же, как у более молодых пациентов (см. раздел 4.8).

Дети

Безопасность и эффективность препарата Хлорметин Хлорметин Ледага у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Препарат Хлорметин Хлорметин Ледага предназначен для наружного применения.

Пациенты или лица, осуществляющие уход за пациентами, должны соблюдать следующие инструкции при применении препарата Хлорметин Хлорметин Ледага:

- Пациенты должны тщательно вымыть руки водой с мылом сразу после контакта или нанесения препарата Хлорметин Хлорметин Ледага. Пациенты должны наносить препарат Хлорметин Ледага только на пораженные участки кожи. В случае попадания препарата Хлорметин Ледага на непораженные участки кожи их следует промыть водой с мылом.
- Лица, осуществляющие уход за пациентами, должны использовать одноразовые нитриловые перчатки при нанесении препарата Хлорметин Ледага на кожу пациентов. Лица, осуществляющие уход за пациентами, должны аккуратно снять перчатки (вывернув их наизнанку в процессе снятия, чтобы избежать контакта с препаратом Хлорметин Ледага) и тщательно вымыть после этого руки водой с мылом. При случайном попадании препарата Хлорметин Ледага на кожу человека, осуществляющего уход за пациентом, следует незамедлительно тщательно промыть эти участки кожи водой с мылом в течение как минимум 15 минут. При попадании препарата на одежду ее следует снять и постирать.
- Отверстие тюбика в целях безопасности запечатано защитной мембраной из фольги. Для прокола мембраны следует использовать колпачок. В случае отсутствия, дефекта или вздутия защитной мембраны тюбик не следует использовать, также необходимо связаться с работником аптеки.

- Препарат Хлорметин Ледага следует наносить немедленно или в течение 30 минут после извлечения из холодильника. После каждого использования тюбик следует сразу же возвращать в холодильник. Чистыми руками тюбик следует положить обратно в оригинальную пачку, которую следует поместить в прозрачный, герметически закрывающийся полиэтиленовый пакет и положить обратно в холодильник для хранения.
- Препарат Хлорметин Ледага следует наносить на сухую поверхность кожи как минимум за 4 часа до или через 30 минут после принятия душа или мытья. После нанесения на кожу необходимо дать гелю высохнуть в течение 5-10 минут до контакта с одеждой. Необходимо избегать использования окклюзивных повязок (как воздухо- так и влагонепроницаемых) на участках кожи, на которые нанесен препарат Хлорметин Ледага. Смягчающие (увлажняющие) или другие средства для наружного применения можно наносить за 2 ч до или через 2 ч после нанесения препарата Хлорметин Ледага.
- Следует избегать нахождения около открытого огня или зажженной сигареты до тех пор, пока препарат Хлорметин Ледага не высохнет.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к хлорметину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Контакт со слизистыми оболочками или поверхностью глаз

Следует избегать контакта препарата со слизистыми оболочками, в особенности, со слизистой оболочкой глаз. Попадание препарата на слизистые оболочки, например, полости рта или носа, вызывает боль, покраснение и изъязвление, в том числе тяжелой степени. Попадание хлорметина в глаза вызывает боль, ожоги, воспаление, фотофобию и нечеткое зрение. Могут возникать слепота и грубые необратимые поражения передней камеры глаза.

При попадании препарата на слизистые оболочки пациентам следует рекомендовать:

- немедленно промыть пораженную поверхность большим количеством воды (или 0,9% раствором натрия хлорида для инъекций, или специальным офтальмологическим солевым раствором, в случае попадания препарата в глаза) в течение как минимум 15 минут, и
- немедленно обратиться за медицинской помощью (включая консультацию

офтальмолога при попадании препарата в глаза).

Местные кожные реакции

В процессе лечения пациентов следует осматривать на наличие кожных реакций, например, дерматита (включая покраснение, отечность, воспаление), зуда, буллезных высыпаний, изъязвлений и кожных инфекций. Наибольшему риску кожных реакций при наружном применении хлорметина подвержены лицо, наружные половые органы, перианальная область, а также зоны опрелостей.

Правила коррекции дозы препарата в случае кожных реакций описаны в разделе 4.2.

Гиперчувствительность

В литературе описаны случаи реакций гиперчувствительности после наружного применения хлорметина, включая отдельные случаи анафилаксии (см. разделы 4.3 и 4.8).

Рак кожи

Нанесение препаратов на пораженные участки кожи при терапии грибовидного микоза – формы Т-клеточной лимфомы кожи, может приводить к развитию вторичного рака кожи, однако непосредственная роль хлорметина при этом не установлена. Во время применения и после лечения хлорметином необходимо наблюдать пациентов на предмет развития рака кожи.

Вторичное воздействие препарата Хлорметин Ледага

Лицам, которые не являются пациентами, следует избегать непосредственного попадания препарата Хлорметин Ледага на кожу. Риски вторичного воздействия могут включать кожные реакции, поражение слизистых оболочек и рак кожи. Для предотвращения вторичного воздействия следует выполнять инструкции при применении препарата (см. раздел 4.2).

Вспомогательные вещества

Данный лекарственный препарат содержит пропиленгликоль и бутилгидрокситолуол.

Пропиленгликоль может вызывать раздражение кожи.

Бутилгидрокситолуол может вызывать местные кожные реакции (например, контактный дерматит), или раздражение глаз или слизистых оболочек.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследования взаимодействия не проводились.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

Применение препарата Хлорметин Ледага у женщин с сохраненным детородным потенциалом, не использующих контрацепцию, не рекомендуется.

Беременность

Данные о применении хлорметина у беременных женщин ограничены. В исследованиях на животных обнаружена репродуктивная токсичность при системном применении препарата (см. раздел 5.3).

Применение препарата Хлорметин Ледага во время беременности не рекомендуется.

Лактация

Нет данных о проникновении хлорметина в грудное молоко человека.

Не исключен риск для новорожденных/младенцев при локальном или системном воздействии хлорметина через грудное молоко или при контакте с кожей матери.

Необходимо принять решение либо о прекращении грудного вскармливания, либо об отмене терапии препаратом Хлорметин Ледага, принимая во внимание пользу грудного вскармливания для ребенка и пользу терапии для женщины.

Фертильность

В исследованиях на животных выявлены нежелательные эффекты хлорметина на фертильность самцов после системного применения (см. раздел 5.3). Актуальность этого наблюдения для пациентов, применяющих хлорметин наружно, не установлена.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Хлорметин Ледага не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

В рандомизированном контролируемом исследовании (n=128 пациентов получали препарат Хлорметин Ледага с медианой продолжительности применения 52 недели) самые частые нежелательные реакции при использовании препарата Хлорметин Ледага были связаны с поражением кожи: дерматит (54,7%; например, раздражение кожи, эритема, сыпь, крапивница, ощущение жжения и болезненность кожи), зуд (20,3%), кожные инфекции (11,7%), изъязвления и буллезные высыпания на коже (6,3%), а также гиперпигментация кожи (5,5%). Кожные реакции гиперчувствительности наблюдались у 2,3% пациентов, получавших препарат.

Табличное резюме нежелательных реакций

Ниже перечислены нежелательные реакции, которые наблюдались при использовании препарата Хлорметин Ледага в исследовании с активным контролем у пациентов с грибовидным микозом (форма Т-клеточной лимфомы кожи). Категория частоты определялась в соответствии со следующими критериями: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$); очень редко ($< 1/10\,000$); частота неизвестна (не может быть оценена на основе имеющихся данных).

Нарушения со стороны иммунной системы	
Часто	Гиперчувствительность
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Очень часто	дерматит, кожные инфекции, зуд
Часто	изъязвления и буллезные высыпания на коже, гиперпигментация кожи

Прочие особые популяции

Пациенты пожилого возраста

В контролируемом клиническом исследовании 31% (79/255) популяции участников имели возраст 65 лет или старше. Профиль безопасности препарата, наблюдаемый у пожилых пациентов, соответствовал таковому в общей популяции пациентов.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 (800) 550-99-03

E-mail: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Веб-сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Симптомы

В ходе клинических исследований и в пострегистрационном периоде случаи передозировки

препарата Хлорметин Ледага при наружном применении не зарегистрированы.

Лечение

Лечение передозировки включает промывание пораженного участка кожи водой.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; алкилирующие средства; аналоги азотистого иприта.

Код АТХ: L01AA05

Механизм действия

Хлорметин представляет собой бифункциональный алкилирующий агент, ингибирующий быстро пролиферирующие клетки.

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность и безопасность препарата Хлорметин Ледага оценивали в рандомизированном многоцентровом исследовании не меньшей эффективности с ослеплением наблюдателя и активным контролем (Исследование 201) у 260 взрослых пациентов с грибовидным микозом, являющимся формой Т-клеточной лимфомы кожи IA (141), IB (115) и IIA (4) стадии, которые ранее получали как минимум один вариант наружной терапии. В качестве предшествующей терапии использовались глюкокортикостероиды для наружного применения, фототерапия, бексаротен и азотистый иприт для наружного применения. Для включения в исследование не требовалось наличие рефрактерности или непереносимости предшествующей терапии. Пациентов стратифицировали по стадии заболевания (IA или IB и IIA) и затем рандомизировали по группам препарата Хлорметин Ледага (эквивалентного 0,02% хлорметина гидрохлорида) или препарата сравнения (0,02% мазь с хлорметина гидрохлоридом на вазелиновой основе). Исследуемый препарат наносился на область поражения один раз сутки в течение 12 месяцев. В случае появления кожных реакций применение препарата приостанавливали или уменьшали частоту нанесения. Медиана суточной дозы препарата Хлорметин Ледага составляла 1,8 г. Максимальная суточная доза препарата в исследовании составила 10,5 г геля (т.е. 2,1 мг хлорметина гидрохлорида).

Первичной конечной точкой эффективности в исследовании 201 являлась частота ответа по шкале комплексной оценки индекса степени тяжести поражения (CAILS). Оценку проводил наблюдатель, не осведомленный о распределении участников по исследуемым группам. Ответ на лечение характеризовали как улучшение показателей по шкале CAILS как

минимум на 50% от исходного уровня, подтвержденное на контрольном визите, как минимум, через 4 недели. Полным ответом считали подтвержденное значение по шкале CAILS равное 0. Частичным ответом считали уменьшение исходных показателей по шкале CAILS как минимум на 50%. Не меньшую эффективность считали подтвержденной, если нижний предел 95% доверительного интервала (ДИ) отношения частоты ответов (на препарат Хлорметин Ледага/препарат сравнения) был больше или равен 0,75. Значения по шкале CAILS скорректировали посредством исключения шкалы оценки пигментации и упрощения шкалы оценки приподнятости бляшек.

В качестве основной вторичной конечной точки использовали оценку по шкале оценки тяжести кожного поражения (SWAT), основанной на оценке всех очагов. Критерии ответа были такими же, как и для шкалы CAILS.

Эффективность оценивали в популяции пациентов, пригодных для оценки эффективности (ЕЕ), включавшую всех 185 пациентов, которые получали лечение в течение как минимум 6 месяцев, с отсутствием серьезных отклонений от протокола [Таблица 1], а также в популяции всех рандомизированных пациентов, которые получили хотя бы одну дозу препарата (ИТТ), включавшую 260 рандомизированных пациентов.

Таблица 1

Частота подтвержденного ответа по шкалам CAILS и SWAT через 12 месяцев в исследовании 201 (популяция пациентов, пригодных для оценки эффективности)

	Частота ответов (%)		Отноше ние	95 % ДИ
	Препарат Хлормет ин Ледага N = 90	Препарат сравнения N = 95		
Общий ответ по шкале CAILS (ПО + ЧО)	76,7 %	58,9 %	1,301	1,065–1,609
Полный ответ (ПО)	18,9 %	14,7 %		
Частичный ответ (ЧО)	57,8 %	44,2 %		
Общий ответ по шкале SWAT (ПО + ЧО)	63,3 %	55,8 %	1,135	0,893–1,448
Полный ответ (ПО)	8,9 %	4,2 %		
Частичный ответ (ЧО)	54,4 %	51,6 %		

CAILS = шкала комплексной оценки индекса степени тяжести поражения;
ДИ = доверительный интервал; ПО = полный ответ; ЧО = частичный ответ; SWAT = шкала оценки тяжести кожного поражения

Отношение ответа и 95% доверительный интервал в популяции ITT составили 1,226 (0,974–1,552) для шкалы CAILS и 1,017 (0,783–1,321) для шкалы SWAT, и оно соответствует значениям в популяции EE для общих ответов по шкалам CAILS и SWAT.

Уменьшение средних значений по шкале CAILS наблюдалось начиная с 4 недель, и дальнейшее уменьшение отмечалось на фоне продолжения лечения.

В популяции EE доля пациентов, достигших подтвержденного ответа по шкале CAILS, оказалась сопоставимой между стадиями заболевания IA (79,6%) и IB–IIA (73,2%).

Результаты по другим вторичным конечным точкам (изменение процента поражения площади поверхности тела, времени до первого подтвержденного ответа по шкале CAILS, продолжительности первого подтвержденного ответа по шкале CAILS, а также времени до прогрессирования заболевания) оказались сопоставимыми при оценке по шкалам CAILS и SWAT.

Лишь небольшая доля пациентов (6,3%, 8/128), получавших препарат Хлорметин Ледага, дополнительно использовали глюкокортикостероиды для наружного применения, из-за чего безопасность совместного использования препарата Хлорметин Ледага с глюкокортикостероидами для наружного применения не установлена.

5.2. Фармакокинетические свойства

У пациентов, получавших препарат Хлорметин Ледага в исследовании 201, отсутствовали измеримые концентрации хлорметина в образцах крови, взятых через 1, 3 и 6 часов после нанесения препарата в день 1, а также во время визита спустя месяц.

Аналогично, у пациентов, получавших хлорметиловый гель с концентрацией 0,04% в исследовании последующего наблюдения (исследовании 202), отсутствовали измеримые концентрации хлорметина или продукта его биотрансформации (полу-хлорметина) в образцах крови, взятых через 1, 3 и 6 часов после нанесения препарата в день 1 или через 2, 4 или 6 месяцев лечения.

5.3 Доклинические данные по безопасности

Выявлена генотоксичность хлорметина для клеток бактерий, растений и млекопитающих. Хлорметин продемонстрировал канцерогенное действие в исследованиях канцерогенности на крысах и мышах после подкожного и внутривенного введения.

Накожное нанесение хлорметина мышам в дозах до 15 мг/кг в течение 33 недель привело к появлению опухолей кожи (плоскоклеточные карциномы и папилломы кожи). Сообщения о системных опухолях после местного применения хлорметина отсутствуют.

Хлорметин при внутривенном введении в суточной дозе $\geq 0,25$ мг/кг 1 раз в 2 недели в течение 24 недель нарушал фертильность самцов крыс. Специальные исследования у животных по оценке влияния хлорметина на фертильность самок в литературе не упоминаются.

Хлорметин приводил к появлению аномалий развития плода у мышей и крыс после однократной инъекции в дозе 1–2,5 мг/кг. Другие наблюдения на животных включали гибель эмбрионов и задержку развития после однократной инъекции.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Диэтиленгликоля моноэтиловый эфир

Пропиленгликоль

Изопропанол

Глицерол

Молочная кислота

Гидроксипропилцеллюлоза

Натрия хлорид

Ментол, рацемический

Динатрия эдетат

Бутилгидрокситолуол

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

В замороженном виде:

4 года при температуре от -15 до -25 °C.

После размораживания:

60 дней в холодильнике при температуре от 2 до 8 °C. Не замораживать повторно.

Гель Хлорметин Ледага следует извлекать из холодильника непосредственно перед применением, и помещать обратно в холодильник незамедлительно после каждого применения, предварительно вложив тубу в картонную коробку, коробку в прозрачный, защищенный от вскрытия детьми полиэтиленовый пакет.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Туба до первого вскрытия

Хранить и транспортировать в замороженном виде при температуре от -15 до -25 °C или в холодильнике при температуре от 2 до 8 °C.

Условия хранения и транспортирования после размораживания препарата Хлорметин Ледага описаны в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 60 г в алюминиевой тубе, белого цвета, с лакированной внутренней поверхностью, запаянной мембраной и закрытой крышкой из полипропилена. Одну тубу вместе с инструкцией по медицинскому применению (листком-вкладышем) и инструкцией для пациентов и лиц, осуществляющих уход за пациентами, помещают в картонную упаковку (пачку).

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Хлорметин Ледага является цитотоксическим лекарственным препаратом.

Медицинские работники или лица, ухаживающие за пациентами должны наносить гель только в одноразовых нитриловых перчатках.

Пациенты, медицинские работники или лица, ухаживающие за пациентами, должны тщательно вымыть руки после применения или контакта с гелем.

Хлорметин Ледага содержит в составе спирт и относится к легко воспламеняющимся веществам. Необходимо следовать инструкции по нанесению геля (см. раздел 4.2).

Неиспользованный гель Хлорметин Ледага хранившийся в холодильнике подлежит утилизации через 60 суток после размораживания вместе с полиэтиленовым пакетом. Химическая и физическая стабильность готового к применению лекарственного препарата подтверждена в течение 60 дней при хранении при температуре от 2 до 8 °C.

Весь неиспользованный лекарственный препарат вместе с упаковкой, включая полиэтиленовый пакет, отходы и использованные нитриловые перчатки следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Франция

«Рекордати Рэа Дизизез»

Здание "Ле Вильсон", авеню Генерала де Голля, 70, 92800 Пюто, Франция

Recordati Rare Diseases, France

Immeuble "Le Wilson", 70 avenue du General de Gaulle, 92800 Puteaux, France

Тел.: +33 1 47 73 64 58

Факс: +33 1 49 00 18 00

E-mail: RRDFranceinfo@recordati.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Русфик»

123610, Москва, Краснопресненская наб., д. 12, под. 7, эт. 6, пом. IАЖ.

Тел.: +7 (495) 249 06 59

Факс: +7 495 258 20 07

E-mail: PVRussia@recordati.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Хлорметин Ледага доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org/>.