

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Hyftor 2 mg/g gel

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan gram gela sadrži 2 mg sirolimusa.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedan gram gela sadrži 458 mg etanola.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Gel

Bezbojan proziran gel.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Hyftor je indiciran za liječenje facijalnog angiofibroma povezanog s tuberoznim skleroznim kompleksom u odraslih i pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 godina i starijih.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Lijek je potrebno nanositi na zahvaćeno područje dvaput dnevno (ujutro i pri odlasku na spavanje). Nanošenje se mora ograničiti na područja kože s angiofibromom.

Dozu od 125 mg gela (ili 0,5 cm gela, što odgovara 0,25 mg sirolimusa) potrebno je primijeniti po 50 cm² lezije na licu.

Maksimalna preporučena dnevna doza na licu iznosi:

- Bolesnici u dobi od 6-11 godina smiju nanositi do 600 mg gela (1,2 mg sirolimusa), što odgovara duljini od približno 2 cm gela dnevno.
- Bolesnici u dobi od ≥ 12 godina smiju nanositi do 800 mg gela (1,6 mg sirolimusa), što odgovara duljini od približno 2,5 cm gela dnevno.

Dozu je potrebno ravnomjerno podijeliti za dvije primjene.

Propuštena doza

Ako se propustila prva doza ujutro, nanošenje je potrebno provesti čim se taj propust uoči, uz preduvjet da se nanošenje učini prije večere istog dana. U suprotnom je potrebno primijeniti lijek samo uvečer tog dana. Ako se propusti nanošenje uvečer, ono se ne smije učiniti kasnije.

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze u starijih bolesnika (≥ 65 godina) (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nisu provedena formalna ispitivanja u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Međutim, nije potrebna prilagodba doze u ovoj populaciji, jer je sistemska izloženost sirolimusu niska u osoba koje primjenjuju Hyftor.

Oštećenje funkcije jetre

Nisu provedena formalna ispitivanja u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Međutim, nije potrebna prilagodba doze u ovoj populaciji, jer je sistemska izloženost sirolimusu niska u osoba koje primjenjuju Hyftor (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Doziranje je isto u odraslih i djece u dobi od 12 godina i starijih (do ukupno 800 mg gela na dan). Maksimalna doza za bolesnike u dobi od 6-11 godina je ukupno 600 mg gela na dan. Sigurnost i djelotvornost lijeka Hyftor u djece s manje od 6 godina nisu ustanovljene. Trenutno dostupni podaci prikazani su u dijelu 5.2, međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

Način primjene

Samo za kožu.

Nanošenje je potrebno ograničiti na područja s lezijama facijalnog angiofibroma (vidjeti dio 4.4). Tanki sloj gela potrebno je primijeniti na zahvaćenu kožu i nježno utrljati. Mjesto nanošenja se ne smije prekriti.

Gel se ne smije nanositi oko očiju i na očne kapke (vidjeti dio 4.4).

Ako se ne vidi učinak liječenja, potrebno je prekinuti primjenu lijeka Hyftor nakon 12 tjedana.

Prije i nakon primjene gela potrebno je pažljivo oprati ruke kako bi se osiguralo da na rukama nema nikakvih ostataka gela koji bi se mogli slučajno progutati ili izazvati izloženost sirolimusu na bilo kojim drugim dijelovima tijela ili u drugih osoba.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Imunosuprimirani bolesnici

Iako je sistemska izloženost nakon topikalnog liječenja lijekom Hyftor puno manja nego nakon sistemskog liječenja sirolimusom, gel se kao mjera predostrožnosti ne smije primjenjivati u imunokompromitiranih odraslih i djece.

Sluznice i oštećena koža

Hyftor se ne smije primjenjivati na ranama, nadraženoj koži ili koži s klinički potvrđenom dijagnozom infekcije niti u bolesnika s poznatim defektima kožne barijere.

Potrebno je izbjegavati dodirivanje očiju ili sluznica (usta, nos). Stoga se gel ne smije nanositi oko očiju i na očne kapke.

Fotoosjetljivost

Reakcije fotoosjetljivosti uočene su u bolesnika liječenih lijekom Hyftor (vidjeti dijelove 4.8 i 5.3). Stoga bolesnici moraju izbjegavati izlaganje prirodnoj ili umjetnoj sunčevoj svjetlosti tijekom razdoblja liječenja. Potrebno je da liječnici savjetuju bolesnike o odgovarajućim metodama zaštite od sunca, poput minimalnog boravka na suncu, primjene krema za sunčanje i prekrivanja kože odgovarajućom odjećom i/ili pokrivalom za glavu.

Rak kože

Tijekom pretkliničkih ispitivanja uočen je rak kože nakon dugotrajnog liječenja peroralnim sirolimusom (vidjeti dio 5.3) i u bolesnika liječenih sistemskim putem radi imunosupresije. Iako je sistemski izloženost puno manja tijekom liječenja gelom sirolimusa nego što je to kod sistemski primijenjenog sirolimusa, potrebno je da bolesnici istim mjerama koje su prethodno navedene minimiziraju ili izbjegavaju izlaganje prirodnoj ili umjetnoj sunčevoj svjetlosti tijekom terapije radi sprečavanja fotoosjetljivosti.

Limfoproliferativni poremećaji

Sekundarno naspram kronične sistemske primjene imunosupresivnih tvari prijavljeni su limfoproliferativni poremećaji u bolesnika.

Teško oštećenje funkcije jetre

Sirolimus se metabolizira u jetri, a koncentracije u krvi su niske nakon topikalne primjene. Kao mjera predostrožnosti u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre, liječenje je potrebno prekinuti u slučaju zapažanja bilo kojih potencijalnih sistemskih nuspojava.

Hiperlipidemija

Tijekom liječenja sirolimusom uočene su povišene serumske razine kolesterola ili triglicerida, naročito nakon peroralne primjene. Potrebno je da bolesnici s ustanovljenom hiperlipidemijom redovito prate razine lipida u krvi tijekom liječenja gelom sirolimusa.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Etanol

Ovaj lijek sadrži 458 mg etanola u jednom gramu. Može izazvati osjećaj pečenja na oštećenoj koži.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Sirolimus se opsežno metabolizira izoenzimom CYP3A4 i sirolimus je supstrat za P-glikoprotein (P-gp), pumpu za izbacivanje mnogih lijekova. Povrh toga, za sirolimus je pokazano da inhibira citokrom P450 CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 i CYP3A4/5 u mikrosomima ljudske jetre *in vitro*. S obzirom na malu sistemsku izloženost nakon topikalne primjene, ne očekuje se pojava klinički značajnih interakcija, ali potrebno je s oprezom primjenjivati Hyftor u bolesnika koji istodobno uzimaju druge lijekove. Potrebno je pratiti javljanje potencijalnih nuspojava, a u slučaju da se one jave, potrebno je prekinuti liječenje.

Osim krema za sunčanje, ne smiju se primjenjivati druga topikalna liječenja na lezijama facijalnog angiofibroma dok traje liječenje.

Cijepljenje

Tijekom liječenja lijekom Hyftor, cijepljenja mogu biti manje djelotvorna. Tijekom liječenja potrebno je izbjegavati cijepljenje živim cjepivima.

Oralni kontraceptivi

Nisu provedena ispitivanja interakcija između lijeka Hyftor i oralnih kontraceptiva. Zbog niske sistemske izloženosti sirolimusu tijekom topikalnog liječenja lijekom Hyftor, farmakokinetičke interakcije s drugim lijekovima nisu vjerojatne. Ne može se u potpunosti isključiti mogućnost promijenjene farmakokinetike koja bi mogla utjecati na djelotvornost oralnog kontraceptiva tijekom dugoročnog liječenja lijekom Hyftor. Iz tog razloga, bolesnicima je potrebno savjetovati da tijekom liječenja koriste nehormonske mjere kontracepcije.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni lijeka Hyftor u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost nakon sistemske primjene (vidjeti dio 5.3).

Hyftor se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, osim ako kliničko stanje žene ne zahtijeva liječenje sirolimusom.

Dojenje

Dostupni farmakokinetički podaci u štakora pokazuju da se sistemski primijenjen sirolimus izlučuje u mlijeko. Nije poznato izlučuje li se sirolimus u majčino mlijeko, iako su klinički podaci pokazali malu sistemska izloženost nakon primjene lijeka Hyftor.

Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja lijekom Hyftor uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

U nekih bolesnika sistemski liječenih sirolimusom uočena su oštećenja kod parametara spermija. Ti učinci su u većini slučajeva bili reverzibilni nakon prekida sistemskog liječenja sirolimusom.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Hyftor ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave bili su događaji nadraženosti kože, uključujući nadraženo mjesto primjene (34,7 %), suhu kožu (33,7 %), akne (19,4 %) i pruritus (11,2 %). Ti događaji su općenito bili blagog ili umjerenog intenziteta, nisu bili ozbiljni niti su doveli do prekida liječenja.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave prijavljene iz kliničkih ispitivanja navedene su u tablici 1 grupirane prema organskim sustavima i učestalosti primjenom sljedeće konvencije: vrlo česte ($\geq 1/10$), česte ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje česte ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetke ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$) i nepoznate (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane u redosljedju prema smanjujućoj ozbiljnosti.

Tablica 1: Nuspojave

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često
Infekcije i infestacije		konjunktivitis; folikulitis; furunkul; <i>Tinea versicolor</i>
Poremećaji oka		nadraženost oka; eritem očnog kapka; okularna hiperemija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja		nelagoda u nosu
Poremećaji probavnog sustava		stomatitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	suha koža; pruritus; akne	asteatoza; dermatitis; kontaktni dermatitis; akneiformni dermatitis; dermalna cista; ekcem; papula; reakcija fotoosjetljivosti; pruritični osip; seboroični dermatitis; solarni dermatitis; urtikarija; kseroderma; eritem; osip; eksfolijacija kože; nadražnost kože; krvarenje kože
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	nadraženost na mjestu primjene	krvarenje na mjestu primjene; parestezija na mjestu primjene; oticanje na mjestu primjene
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije		abrazija kože

Opis odabranih nuspojavaNadraženost na mjestu primjene

Nadraženost blagog ili umjerenog intenziteta na mjestu primjene javila se u 34,7 % bolesnika liječenih gelom sirolimusa tijekom kliničkih ispitivanja. Nadražnost na mjestu primjene nije zahtijevala prekid liječenja ovim lijekom.

Suha koža

Suha koža blagog ili umjerenog intenziteta javila se u 33,7 % bolesnika liječenih gelom sirolimusa tijekom kliničkih ispitivanja. Suha koža nije zahtijevala prekid liječenja ovim lijekom.

Akne

Akne su bile prijavljene u ukupno 19,4 % bolesnika liječenih gelom sirolimusa tijekom kliničkih ispitivanja. Akne su bile blagog ili umjerenog intenziteta; teške akne nisu bile prijavljene. Akne/akneiformni dermatitis nisu zahtijevale prekid liječenja ovim lijekom.

Pruritus

Pruritus blagog ili umjerenog intenziteta javio se u 11,2 % bolesnika liječenih gelom sirolimusa tijekom kliničkih ispitivanja. Pruritus nije zahtijevao prekid liječenja ovim lijekom.

Pedijatrijska populacija

Tijekom kliničkog razvoja, nisu primijećene razlike u sigurnosti primjene između pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 godina i starijih te odraslih bolesnika obuhvaćenih u ispitivanju faze III koje je uključivalo 27 bolesnika ≤ 18 godina (Hyftor: $n = 13$) i u dugoročnom ispitivanju koje je uključivalo 50 bolesnika ≤ 18 godina (Hyftor: svi).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Ako se lijek slučajno proguta, općenite suportivne mjere mogu biti odgovarajuće. Zbog slabe topljivosti u vodi i visokog vezanja za eritrocite i proteine plazme, sirolimus se neće moći dijalizirati u značajnoj mjeri.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: imunosupresivi, selektivni imunosupresivi, ATK oznaka: nije još dodijeljena.

Mehanizam djelovanja

Točan mehanizam djelovanja sirolimusa tijekom liječenja angiofibroma u tuberoznom skleroznom kompleksu nije posve poznat.

Općenito, sirolimus inhibira aktivaciju mTOR-a, koji je serin/treonin proteinska kinaza i spada u obitelj kinaza povezanih s fosfatidilinozitol-3-kinazom (PI3K) te regulira stanični metabolizam, rast i proliferaciju. U stanicama se sirolimus veže za imunofilin, FK vezujući protein-12 (engl. *FK Binding Protein-12*, FKBP-12), radi stvaranja imunosupresivnog kompleksa. Taj se kompleks veže za mTOR i inhibira njegovu aktivaciju.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Gel sirolimusa je bio ocijenjen u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju faze III (NPC-12G-1).

Bolesnici uključeni u to ispitivanje bili su u dobi ≥ 6 godine i imali su dijagnozu tuberoznog skleroznog kompleksa s ≥ 3 facijalne, crvene lezije angiofibroma (AF) promjera ≥ 2 mm te nisu ranije primili lasersku terapiju ili kirurški zahvat. Bolesnici s kliničkim nalazima poput erozije, ulkusa i erupcije na ili oko lezije angiofibroma, što može utjecati na ocjenu sigurnosti i djelotvornosti, bili su isključeni iz ispitivanja.

Gel sirolimusa (ili odgovarajući placebo) stavljan je na facijalne lezije AF-a dvaput dnevno tijekom 12 tjedana, pri čemu je količina Hyftor gela iznosila 125 mg (što odgovara 0,25 mg sirolimusa) po

50 cm² zahvaćenog područja kože. Nisu bili dopušteni nikakvi drugi lijekovi za koje se očekuje učinak liječenja na AF povezan s tuberoznim skleroznim kompleksom.

Ukupno je bilo uključeno 62 bolesnika (30 u skupini gel sirolimusa, 32 u skupini placebo). Srednja vrijednost dobi je iznosila 21,6 godina u skupini gel sirolimusa i 23,3 godine u skupini placebo, a pedijatrijski bolesnici su činili 44 % ukupne populacije u ispitivanju.

Rezultati ispitivanja su pokazali statistički značajno povećanje kompozitnog poboljšanja za AF (definiranog kao istodobno poboljšanje u veličini AF-a i crvenilu AF-a) nakon 12 tjedana liječenja gelom sirolimusa u usporedbi s placebo, na temelju ocjene nezavisnog odbora za procjenu (engl. *independent review committee*, IRC). Stopa bolesnika s odgovorom na terapiju, definiranim kao poboljšanje ili izrazito poboljšanje, iznosila je 60 % uz gel sirolimusa naspram 0 % uz placebo (vidjeti tablicu 2).

Tablica 2: Rezultati djelotvornosti tijekom ispitivanja NPC-12G-1: kompozitno poboljšanje za AF prema IRC-u u 12. tjednu

	Gel sirolimusa	Placebo
Bolesnici, n (%)	30 (100,0)	32 (100,0)
Značajno poboljšanje	5 (16,7)	0
Poboljšanje	13 (43,3)	0
Blago poboljšanje	11 (36,7)	5 (15,6)
Nepromijenjeno	1 (3,3)	26 (81,3)
Blago pogoršanje	0	0
Pogoršanje	0	0
Nije ocijenjeno	0	1 (3,1)
p-vrijednost (Wilcoxonov test sume rangova)	< 0,001	

Promjena u veličini AF-a u 12. tjednu u usporedbi s početnom vrijednošću bila je izrazito poboljšanje ili poboljšanje u 60 % (95 % interval pouzdanosti (CI): 41 %-77 %) bolesnika koji su primali gel sirolimusa naspram 3 % (95 % CI: 0 %-11 %) bolesnika koji su primali placebo. Promjena u crvenilu AF-a u 12. tjednu u usporedbi s početnom vrijednošću (prema IRC-u) bila je izrazito poboljšanje ili poboljšanje u 40 % (95 % CI: 23 %-59 %) bolesnika koji su primali gel sirolimusa naspram 0 % (95 % CI: 0 %-11 %) bolesnika koji su primali placebo. Tablica 3 prikazuje djelotvornost u različitim dobnim skupinama.

Tablica 3: Rezultati djelotvornosti tijekom ispitivanja NPC-12G-1: kompozitno poboljšanje za AF prema IRC-u u 12. tjednu, stratificirano prema dobi. Prikazani podaci ukazali su na ishod „izrazito poboljšanje“ i „poboljšanje“.

	Gel sirolimusa	Placebo	p-vrijednost*
6-11 godina	5/6 (83,3 %)	0/6 (0,0 %)	0,004
12-17 godina	6/7 (85,7 %)	0/6 (0,0 %)	0,010
≥ 18 godina	7/17 (41,2 %)	0/20 (0,0 %)	0,000

* Wilcoxonov test na osnovu dva uzorka

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Tijekom ispitivanja faze III u bolesnika liječenih radi angiofibroma, 70 % bolesnika je imalo mjerljive koncentracije sirolimusa u plazmi nakon 12 tjedana liječenja (raspon 0,11-0,50 ng/ml). Uzorci krvi uzimani su u prethodno definiranim vremenskim točkama tijekom dugotrajnog ispitivanja od 52 tjedna, a maksimalna koncentracija sirolimusa izmjerena u bilo kojem trenutku u odraslih bolesnika bila je 3,27 ng/ml, dok je maksimalna koncentracija sirolimusa izmjerena u bilo kojem trenutku u pedijatrijskih bolesnika bila 1,80 ng/ml.

Distribucija

Za sistemski primijenjen sirolimus, terminalni poluvijek u stabilnih bolesnika s presađenim bubregom nakon višekratnih peroralnih doza bio je 62 ± 16 sati.

Omjer krvi naspram plazme u iznosu od 36 ukazuje da se sirolimus opsežno raspodjeljuje u formirane krvne elemente.

Biotransformacija

Sirolimus je supstrat i za citokrom CYP3A4 i za P-gp. Sirolimus se opsežno metabolizira putem O-demetilacije i/ili hidroksilacije. Sedam glavnih metabolita, uključujući hidroksil, demetil i hidroksidemetil, mogu se identificirati u punoj krvi. Sirolimus je glavna komponenta u ljudskoj punoj krvi i doprinosi imunosupresivnoj aktivnosti u iznosu od više od 90 %.

Eliminacija

Izlučivanje sirolimusa je uglavnom kroz hepatički/fekalni put. Nakon jednokratne peroralne doze [¹⁴C]-sirolimusa u zdravih dobrovoljaca, najveća količina (91,1 %) radioaktivnosti pronađena je u fecesu, a samo mala količina (2,2 %) se izlučila u mokraću.

Posebne populacije

Starije osobe

Nema dostupnih farmakokinetičkih podataka nakon primjene gela sirolimusa u bolesnika u dobi od 65 godina i starijih, jer ispitivanja provedena sa gelom sirolimusa nisu uključivala bolesnike te dobi (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nisu dostupni farmakokinetički podaci od bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega.

Oštećenje funkcije jetre

Nisu dostupni farmakokinetički podaci od bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

Pedijatrijska populacija

Deskriptivna statistika za koncentracije sirolimusa u krvi nije otkrila značajne razlike za uzorke nakon primjene doze uzete nakon 4 i 12 tjedana liječenja između odraslih i pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6-11 godina i 12-17 godina.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksičnost ponovljenih doza i lokalna podnošljivost

U *cynomolgus* (makaki) majmuna liječenih dvaput dnevno s 2 mg/g i 8 mg/g gela sirolimusa tijekom 9 mjeseci uočeni su toksični učinci u jednog mužjaka pri 8 mg/g gela i jedne ženke pri 2 mg/g gela pri razinama izloženosti sličnima razinama kliničke izloženosti nakon sistemske primjene sirolimusa te s mogućom značajnošću za kliničku primjenu, a ti su toksični učinci bili sljedeći: tiflitis, kolitis i rektitis, vakuolizacija proksimalnog tubularnog epitela bubrega, dilatacija distalnog tubula i sabirnog kanala, povećanje nadbubrežnih žlijezdi i hipertrofija/eozinofilija zone fascikulate, hipocelularnost koštane srži, atrofija timusa, limfnih čvorova i bijele pulpe slezene, acinarna atrofija egzokrinog dijela gušterače i submandibularne žlijezde.

Nakon sistemskog liječenja sirolimusom uočena je vakuolizacija stanica otočića gušterače, degeneracija tubula testisa, gastrointestinalna ulceracija, prijelomi kostiju i kalusi, hepatička

hematopoeza i plućna fosfolipidoza.

Reakcije nalik fotoosjetljivosti bile su uočene u ispitivanjima lokalne podnošljivosti na zamorcima.

Mutagenost

Sirolimus nije bio mutagen u *in vitro* bakterijskim testovima reverznih mutacija, testu kromosomskih aberacija na stanicama jajnika kineskog hrčka, testu *forward* mutacija na mišjim stanicama limfoma ili u *in vivo* mišjem testu mikronukleusa.

Kancerogenost

Dugotrajna ispitivanja kancerogenosti provedena na miševima i štakorima putem sistemske primjene sirolimusa pokazala su povećane incidencije limfoma (mužjak i ženka miša), hepatocelularnog adenoma i karcinoma (mužjak miša) i granulocitne leukemije (ženka miša). U miševa su se povećale kronične ulcerozne lezije kože. Te promjene možda su povezane s kroničnom imunosupresijom. U štakora su primijećeni adenomi intersticijskih stanica testisa.

Dvofazni biološki test kancerogenosti za kožu na miševima nije pokazao razvoj kožne mase nakon liječenja s 2 mg/g ili 8 mg/g gelom sirolimusa, što ukazuje da gel sirolimusa ne potiče kancerogenost na koži kada se primjenjuje nakon inicijacije dimetilbenz[a]antracenom (DMBA).

Reproduktivna toksičnost

U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti nakon sistemske primjene sirolimusa uočena je smanjena plodnost na mužjacima štakora. Prijavljena su djelomično reverzibilna smanjenja u brojevima spermija tijekom 13-tjednog ispitivanja na štakorima. Tijekom ispitivanja na štakorima i majmunima uočena su smanjenja težine i/ili histološke lezije testisa (npr. tubularna atrofija i tubularne gigantske stanice). Na štakorima je sirolimus uzrokovao embrio/fetalnu toksičnost koja se manifestirala u obliku mortaliteta i smanjene fetalne tjelesne težine (s povezanim odgodama u okoštavanju kostiju).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

karbomer
bezvodni etanol
trolamin
pročišćena voda

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

15 mjeseci

Rok valjanosti nakon prvog otvaranja: 4 tjedna.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Držati dalje od vatre.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Aluminijska tuba sa zatvaračem od polietilena visoke gustoće.

Veličina pakiranja: 1 tuba koja sadrži 10 g gela.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek i materijali korišteni za primjenu lijeka moraju se uništiti sukladno postupku primjenjivom za citotoksičnu tvar i u skladu s važećim zakonskim propisima o uklanjanju opasnog otpada.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Plusultra pharma GmbH
Fritz-Vomfelde-Str. 36
40547 Düsseldorf
Njemačka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/23/1723/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

MSK Pharmalogistic GmbH
Donnersbergstraße 4
64646 Heppenheim
Njemačka

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Hyftor 2 mg/g gel
sirolimus

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan gram gela sadrži 2 mg sirolimusa.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: karbomer, bezvodni etanol, trolamin i pročišćena voda.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Gel
10 g

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Samo za kožu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

Baciti tubu 4 tjedna nakon prvog otvaranja.

Datum otvaranja:

Datum bacanja:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Držati dalje od vatre.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Plusultra pharma GmbH
Fritz-Vomfelde-Straße 36
40547 Düsseldorf
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/23/1723/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Hyftor

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
TUBA**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Hyftor 2 mg/g gel
sirolimus
Samo za kožu.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

Baciti tubu 4 tjedna nakon prvog otvaranja.

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI

10 g

6. DRUGO

Čuvati u hladnjaku.

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Hyftor 2 mg/g gel sirolimus

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Hyftor i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Hyftor
3. Kako primjenjivati Hyftor
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Hyftor
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Hyftor i za što se koristi

Hyftor sadrži djelatnu tvar sirolimus, što je lijek koji smanjuje aktivnost imunološkog sustava. U bolesnika s tuberoznim skleroznim kompleksom, protein koji regulira imunološki sustav, m-TOR, je previše aktivan. Blokiranjem aktivnosti m-TOR-a, Hyftor regulira stanični rast i smanjuje broj ili veličinu angiofibroma.

Hyftor je lijek koji se koristi za liječenje odraslih i djece u dobi od 6 i više godina oboljelih od angiofibroma na licu nastalog od tuberoznog skleroznog kompleksa. Tuberozni sklerozni kompleks je rijetka genetska bolest koja uzrokuje rast nekanceroznih tumora na različitim organima u tijelu, uključujući mozak i kožu. Bolest uzrokuje facijalne angiofibrome, nekancerozne lezije (izrasline) na koži i sluznicama lica (vlažne površine tijela poput sluznice usta), u mnogih bolesnika.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Hyftor

Nemojte primjenjivati Hyftor ako ste alergični na sirolimus ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego primijenite Hyftor ako imate:

- oslabljen imunološki sustav
- teško smanjenu funkciju jetre

Izbjegavajte da Hyftor dođe u dodir s očima, sluznicom usta ili nosa ili ranama. Isto tako, lijek se ne smije primjenjivati na nadraženoj koži ili koži koja je inficirana ili na drugi način oštećena. U slučaju slučajnog dodira, preporučuje se odmah pranjem ukloniti gel.

Izbjegavajte da koža tretirana lijekom Hyftor bude izložena izravnoj sunčevoj svjetlosti, jer to može izazvati nuspojave na koži. To uključuje i prirodnu i umjetnu (na primjer u solariju) sunčevu svjetlost. Liječnik će Vas savjetovati o odgovarajućoj zaštiti od sunca, poput primjene kreme za sunčanje i odjeće za prekrivanje kože ili nošenja pokrivala za glavu.

Djeca

Hyftor se ne preporučuje za djecu mlađu od 6 godina, jer lijek nije dovoljno ispitan u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Hyftor

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako primjenjujete, nedavno ste primijenili ili biste mogli primijeniti bilo koje druge lijekove.

Nemojte nanositi druge lijekove na područja kože tretirana lijekom Hyftor.

Trudnoća i dojenje

Hyftor se ne preporučuje tijekom trudnoće osim ako Vaš liječnik ne misli da su koristi liječenja veće od rizika. Nema podataka o primjeni lijeka Hyftor u trudnica.

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti sigurnu kontracepciju tijekom liječenja lijekom Hyftor.

Nije poznato izlučuje li se sirolimus u majčino mlijeko nakon liječenja lijekom Hyftor. Potrebno je da Vi i Vaš liječnik odlučite da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja lijekom Hyftor, uzimajući u obzir korist dojenja za Vaše dijete i korist liječenja za Vas.

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego primijenite ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Za ovaj lijek se ne očekuje da utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Hyftor sadrži alkohol

Ovaj lijek sadrži 458 mg alkohola (etanola) u jednom gramu. Može izazvati osjećaj pečenja nakon nanošenja na oštećenoj koži.

3. Kako primjenjivati Hyftor

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza je

Vaš liječnik ili ljekarnik pokazat će Vam koliko gela morate primjenjivati.

Za leziju od približno 7 puta 7 cm (50 cm²) preporučuje se oko 0,5 cm istisnutog gela dvaput dnevno.

Maksimalna preporučena doza na licu iznosi:

- djeca od 6 do 11 godina: ne više od 1 cm istisnutog gela dvaput dnevno
- odrasli i djeca od 12 i više godina: ne više od 1,25 cm istisnutog gela dvaput dnevno

Kako nanijeti gel

Nanesite tanki sloj lijeka Hyftor dvaput dnevno (ujutro i uvečer) na zahvaćenu kožu i nježno utrljajte. Nanošenje je potrebno napraviti jedanput ujutro i jedanput uvečer prije odlaska u krevet. Ograničite primjenu na područja kože zahvaćena angiofibromom. Nakon nanošenja lijeka Hyftor nemojte prekrivati zahvaćenu kožu.

Prije i odmah nakon primjene gela pažljivo operite ruke radi izbjegavanja nehotičnog širenja ili gutanja gela.

Trajanje primjene

Vaš liječnik će Vam reći koliko dugo trebate primjenjivati Hyftor.

Ako primijenite više lijeka Hyftor nego što ste trebali

Hyftor se nanosi na kožu i njegova apsorpcija u tijelo je minimalna. Zbog toga je predoziranje malo vjerojatno.

Ako nanese previše gela na leziju, pažljivo obrišite višak gela papirnatim ručnikom i bacite ručnik.

Ako Vi ili netko drugi slučajno progutate nešto gela, odmah se obratite liječniku.

Ako ste zaboravili primijeniti Hyftor

Ako ste zaboravili primijeniti lijek ujutro, nanosite gel odmah čim se sjetite, prije obroka uvečer istog dana. Nakon obroka uvečer, primijenite Hyftor tog dana samo pri odlasku na spavanje. Ako ste zaboravili primijeniti lijek pri odlasku na spavanje, preskočite tu dozu. Nemojte nanositi više gela kako biste nadoknadili propuštenu dozu.

Ako prestanete primjenjivati Hyftor

Vaš liječnik će Vam reći koliko dugo trebate primjenjivati Hyftor i kada možete prestati s liječenjem. Nemojte prestati s primjenom lijeka bez da se posavjetujete sa svojim liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- suha koža
- svrbeća koža
- akne
- nadraženost na mjestu primjene, poput crvenila, peckanja, svrbeža, oticanja i/ili utrnulosti

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- krvarenje na mjestu primjene
- neobičan osjećaj, uključujući na mjestu primjene, poput utrnulosti, bockanja, trnaca i svrbeža
- oticanje na mjestu primjene
- ekcemi karakterizirani promjenama koje se javljaju kad koža postane neuobičajeno suha, crvena, svrbeća i ispucana
- dermalna cista (cista koja sadrži čvrsto tkivo ili strukture poput kose)
- osip, svrbeći osip
- ljuštenje kože
- nadraženost kože
- crvenilo
- krvarenje kože
- dermatitis (upala kože), uključujući kontaktni dermatitis (upala kože nakon kontakta s lijekom), akneiformni dermatitis (upala kože s malim izbočenjima nalik aknama), seboroični dermatitis (stanje kože koje zahvaća glavu i dovodi do ljuskave i crvene kože), solarni dermatitis (upala kože nakon izlaganja sunčevoj svjetlosti)
- suha, tvrda i ljuskava koža
- koprivnjača
- kvržice
- gnojni čirevi
- tineja versicolor (gljivična infekcija na koži)
- upala sluznice usta
- povećana osjetljivost na svjetlost
- crvenilo očnog kapka
- crveno oko
- nadraženost oka
- konjunktivitis (crvenilo i nelagoda oka)

- upala folikula dlake
- osjećaji poput utrnulosti, trnaca i bockanja
- nelagoda u nosu

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Hyftor

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i tubi iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Čuvati u originalnoj tubi radi zaštite od svjetlosti.

Držati dalje od vatre.

Baciti tubu i sav preostali gel 4 tjedna nakon otvaranja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Hyftor sadrži

- Djelatna tvar je sirolimus. Jedan gram gela sadrži 2 mg sirolimusa.
- Drugi sastojci su karbomer, bezvodni etanol, trolamin i pročišćena voda (pogledajte dio 2 „Hyftor sadrži alkohol“).

Kako Hyftor izgleda i sadržaj pakiranja

Hyftor je proziran, bezbojan gel. Dostupan je u aluminijskoj tubi koja sadrži 10 g gela.

Veličina pakiranja: 1 tuba

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Plusultra pharma GmbH

Fritz-Vomfelde-Str. 36

40547 Düsseldorf

Njemačka

Proizvođač

MSK Pharmalogistic GmbH

Donnersbergstraße 4

64646 Heppenheim

Njemačka

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.