

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Hyftor 2 mg/g gél

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

2 mg szirolimuszt tartalmaz 1 gramm gélben.

Ismert hatású segédanyag

458 mg etanolt tartalmaz 1 gramm gélben.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Gél

Szintelen, átlátszó gél.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Hyftor a komplex sclerosis tuberosához kapcsolódó facialis angiofibroma kezelésére javallott felnőtteknél és 6 éves és idősebb gyermekeknél és serdülőknél.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Naponta 2-szer (reggel és lefekvés előtt) alkalmazandó az érintett területen. A gél csak az angiofibromával érintett bőrfelületeken alkalmazható.

125 mg gél (vagy 0,5 cm gél, amely megfelel 0,25 mg szirolimusznak) alkalmazandó az arcon az elváltozás 50 cm²-es felületén.

A maximális ajánlott napi adag az arcon:

- 6-11 éves betegek számára legfeljebb 600 mg gél (1,2 mg szirolimusz), amely megfelel közel 2 cm gélcsíknak naponta.
- \geq 12 éves betegek számára legfeljebb 800 mg gél (1,6 mg szirolimusz), amely megfelel közel 2,5 cm gélcsíknak naponta.

Az adagot két egyenlő részre osztva naponta kétszer kell alkalmazni.

Kihagyott dózis

Ha a reggeli dózis kimaradt, azonnal alkalmazni kell, amint a betegnek eszébe jut, amennyiben ez még ugyanazon a napon vacsora előtt történik. Ellenkező esetben kizárólag az esti dózist kell alkalmazni aznap. Ha az esti dózis maradt ki, azt nem kell pótolni később.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Idős (≥ 65 éves) betegeknél nincs szükség a dózis módosítására (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő betegekkel nem végeztek klinikai vizsgálatot. Azonban nincs szükség dózismódosításra ebben a betegpopulációban, a Hyftor alkalmazása esetén ugyanis a szirolimusz szisztémás expozíciója alacsony.

Májkárosodás

Májkárosodásban szenvedő betegekkel nem végeztek klinikai vizsgálatot. Azonban nincs szükség dózismódosításra ebben a betegpopulációban, a Hyftor alkalmazása esetén ugyanis a szirolimusz szisztémás expozíciója alacsony (lásd 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

Az adagolás megegyezik felnőtteknél és 12 éves és idősebb gyermekeknél és serdülőknél (naponta legfeljebb összesen 800 mg gél).

A maximális dózis 6-11 éves gyermekeknél naponta összesen 600 mg gél.

A Hyftor biztonságosságát és hatásosságát 6 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatokat lásd az 5.2 pontban, de az adagolásra vonatkozóan nem adható ajánlás.

Az alkalmazás módja

Kizárólag külsőleges alkalmazásra.

Kizárólag a facialis angiofibroma által érintett területen alkalmazandó (lásd 4.4 pont).

A gélt vékony rétegben kell felvinni az érintett területre, majd finoman bemasszírozni.

Az alkalmazás helyét nem szabad lefedni (bekötni).

A gél nem alkalmazható a szem környékén és a szemhéjakon (lásd 4.4 pont).

Ha a kezelés hatástalan, a Hyftor alkalmazását 12 hét után le kell állítani.

A gél alkalmazása előtt és után gondosan kezét kell mosni, hogy biztosítsuk, nem marad gél a tenyéren, amelyet azután véletlen lenyelhet a beteg, illetve elkerüljük, hogy a szirolimusz más testrésze vagy más személy testére kerüljön.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Immunszuppresszált betegek

Bár a szisztémás expozíció sokkal alacsonyabb a Hyftor topicalis alkalmazását követően, mint a szirolimusszal végzett szisztémás kezelés után, elővigyázatosságból a gélt nem szabad immunkompromittált felnőtteknél, gyermekeknél és serdülőknél alkalmazni.

Nyálkahártya és sérült bőrfelület

A Hyftor nem alkalmazható sebekben, irritált bőrfelületen vagy olyan bőrfelületen, melyen klinikailag igazolt fertőzés áll fenn, valamint olyan betegeknél, akiknél ismert a bőrbarrier károsodása.

Kerülni kell a szemmel vagy nyálkahártyával (száj, orr) való érintkezést. Ezért a gél nem alkalmazható

a szem környékén és a szemhéjakon.

Fényérzékenység

Fényérzékenységi reakciókat figyeltek meg Hyftorral kezelt betegeknél (lásd 4.8 és 5.3 pont). Ezért a betegeknél kerülniük kell a természetes napfényt vagy a mesterséges UV-sugárzást a kezelés során. A kezelőorvosok hívja fel a beteg figyelmét a megfelelő fényvédelemre, például a napon töltött idő minimalizálására, fényvédő termék alkalmazására, valamint a bőr megfelelő ruházattal és/vagy fejfedővel való védelmére.

Bőrrák

Bőrrákot figyeltek meg hosszan tartó orális szirolimusz-kezelést követően preklinikai vizsgálatokban (lásd 5.3 pont), valamint immunszuppresszív kezelés keretében szirolimusszal szisztémásan kezelt betegeknél. Bár a szirolimusz géllal végzett kezelés során a szisztémás expozíció sokkal alacsonyabb, mint a szisztémás szirolimusz-kezelés esetén, a kezelés során javasolt kerülni vagy minimalizálni a természetes napfényt, illetve a mesterséges UV-sugárzás expozícióját a fényérzékenység megelőzésére javasolt fenti módszerekkel.

Lymphoproliferatív betegségek

Az immunszuppresszív szerek krónikus szisztémás alkalmazásából eredő lymphoproliferatív betegségekről számoltak be betegeknél.

Súlyos májkárosodás

A szirolimusz a májban metabolizálódik, és topicalis alkalmazást követően koncentrációja a vérben alacsony. Súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél elővigyázatosságból a kezelést le kell állítani bármilyen esetleges szisztémás mellékhatást esetén.

Hyperlipidaemia

A szirolimusz-kezelés során, különösen orális alkalmazást követően emelkedett szérumszintű koleszterin-, illetve trigliceridszintet figyeltek meg. Igazolt hyperlipidaemiában szenvedő betegeknél a szirolimusz géllal végzett kezelés alatt rendszeresen ellenőrizni kell a vér lipidszintjeit.

Ismert hatású segédanyagok

Etanol

Ez a készítmény 458 mg etanolt tartalmaz grammonként. Sérült bőrfelületen égő érzést okozhat.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

A szirolimuszt erősen metabolizálja a CYP3A4 izoenzim, és a multidrug efflux pumpának, a P-glikoproteinnek (P-gp) szubsztrátja. Ezen kívül a szirolimuszról kimutatták, hogy gátolja az emberi máj mikroszomális citokróm P450 CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 és CYP3A4/5 enzimeit *in vitro*. A topicalis alkalmazás utáni alacsony szisztémás expozíció fényében nem várható, hogy klinikailag jelentős kölcsönhatások alakulnak ki, de a Hyftor-t óvatosan kell alkalmazni azoknál a betegeknél, akik egyidejűleg bizonyos gyógyszereket szednek. A lehetséges mellékhatásokat figyelemmel kell kísérni, és ezek észlelése esetén a kezelést meg kell szakítani.

A kezelés alatt a fényvédők kivételével semmilyen más topicalis kezelést nem szabad alkalmazni a facialis angiofibromával érintett bőrfelületeken.

Vakcináció

A kezelés során előfordulhat, hogy a vakcinák hatásossága csökken. Hyftor-kezelés során kerülni kell az élő kórokozót tartalmazó vakcinák alkalmazását.

Orális fogamzásgátlók

A Hyftor-ral és orális fogamzásgátlókkal interakciós vizsgálatokat nem végeztek. Mivel a sziriolimusz szisztémás expozíciója topicalis Hyftor-kezelés során alacsony, farmakokinetikai gyógyszerkölesönhatások kialakulása nem valószínű. Hosszú távú Hyftor-kezelés során nem zárható ki teljes mértékben az olyan farmakokinetikai változások lehetősége, amelyek befolyásolhatják az orális fogamzásgátló hatásosságát. Ezért a betegeknek javasolni kell, hogy a kezelés során alkalmazzanak nem hormonális fogamzásgátló módszereket.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A Hyftor terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre megfelelő mennyiségű információ, vagy korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Állatkísérletek során szisztémás alkalmazást követően reprodukív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont).

A Hyftor alkalmazása nem javasolt terhesség alatt, kivéve, ha a nő klinikai állapota szükségessé teszi a sziriolimusz-kezelést.

Szoptatás

A rendelkezésre álló, patkányokkal végzett állatkísérletek során nyert farmakokinetikai adatok szerint a szisztémás alkalmazott sziriolimusz kiválasztódik az anyatejbe. Nem ismert, hogy a sziriolimusz kiválasztódik-e a humán anyatejbe, bár klinikai adatok alapján a Hyftor alkalmazását követően a szisztémás expozíció alacsony.

A Hyftor alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést / tartózkodnak a kezeléstől – figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermek, valamint a terápia előnyét az anya szempontjából.

Termékenység

A spermogram paramétereinek romlását figyelték meg néhány szisztémás sziriolimusz-kezelésben részesülő betegnél. Ezek a hatások a szisztémás sziriolimusz-kezelés leállítását követően a legtöbb esetben reverzibilisek voltak.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Hyftor nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakrabban jelentett mellékhatások a bőrirritáció volt, ideértve az alkalmazás helyén fellépő irritációt (34,7%), bőrszárazságot (33,7%), acnét (19,4%) és pruritust (11,2%). Általában ezek a mellékhatások enyhék vagy közepesen súlyosak, nem súlyosak voltak, és nem vezettek a kezelés leállításához.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A klinikai vizsgálatokban jelentett mellékhatások szervrendszeri kategóriák és gyakoriság szerint

csoportosított felsorolása az 1. táblázatban olvasható. A gyakoriságot az alábbi útmutatás szerint kell meghatározni: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági csoportokon belül a mellékhatások súlyosság szerint csökkenő sorrendben szerepelnek.

1. táblázat: Mellékhatások

Szervrendszeri kategória	Nagyon gyakori	Gyakori
Fertőző betegségek és parazitaferőzések		Conjunctivitis; Folliculitis; Furunculus; Tinea versicolor
Szembetegségek és szemészeti tünetek		Szemirritáció; Szemhéj erythema; Ocularis hyperaemia
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		Nasalis diszkomfortérzés
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		Stomatitis
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Bőrszárazság; Pruritus; Acne	Asteatosis; Dermatitis; Kontakt dermatitis; Acneiform dermatitis; Dermoid ciszta; Ekzema; Papula; Fényérzékenységi reakciók; Viszkető kiütés; Seborrhoeás dermatitis; Dermatitis solaris; Urticaria; Xeroderma; Erythema; Bőrkiütés; Bőrhámlás; Bőrirritáció; Bőrvérzés
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Az alkalmazás helyén fellépő irritáció	Az alkalmazás helyén fellépő vérzés; Az alkalmazás helyén fellépő paresthesia; Az alkalmazás helyén fellépő duzzanat
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények		Bőrabrázió

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Az alkalmazás helyén fellépő irritáció

Az alkalmazás helyén fellépő irritáció enyhe vagy közepesen súlyos formája a klinikai vizsgálatok során a sziriolimusz géllal kezelt betegek 34,7%-ánál fordult elő. Az alkalmazás helyén fellépő irritáció nem tette szükségessé a gyógyszeres kezelés leállítását.

Bőrszárazság

A klinikai vizsgálatok során a sziriolimusz géllal kezelt betegek 33,7%-ánál fordult elő enyhe vagy

közepesen súlyos bőrszárazság. A bőrszárazság nem tette szükségessé a gyógyszeres kezelés leállítását.

Acne

A klinikai vizsgálatok során a szirolimusz géllal kezelt betegek 19,4%-ánál fordult elő acne. Az acne enyhe vagy közepesen súlyos volt, súlyos acnét nem jelentettek. Az acne/acneiform dermatitis nem tette szükségessé a gyógyszeres kezelés leállítását.

Pruritus

A klinikai vizsgálatok során a szirolimusz géllal kezelt betegek 11,2%-ánál fordult elő enyhe vagy közepesen súlyos pruritus. A pruritus nem tette szükségessé a gyógyszeres kezelés leállítását.

Gyermekek és serdülők

A klinikai fejlesztés során nem észleltek különbséget a biztonságosságban a 6 éves és idősebb gyermekek és serdülők, valamint felnőttek között egy III. fázisú vizsgálatban, amelyben 27, ≤ 18 éves beteg vett részt (Hyftor: n = 13), illetve egy hosszú távú vizsgálatban, amelyben 50, ≤ 18 éves beteg vett részt (Hyftor: minden résztvevő).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az **V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül**.

4.9 Túlادagolás

Véletlen lenyelés esetén a szokásos általános szupportív terápia alkalmazása megfelelő. Rossz vízoldékonysága, valamint erős vörösvértest- és plazmafehérje-kötődése miatt a szirolimusz nem dializálható jelentős mértékben.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Immunszuppresszánsok, szelektív immunszuppresszánsok, ATC kód: még nincs meghatározva.

Hatásmechanizmus

A szirolimusz pontos hatásmechanizmusa a komplex sclerosis tuberosához kapcsolódó angiofibroma kezelésében nem teljesen ismert.

Általában a szirolimusz gátolja az mTOR, egy szerin/treonin protein kináz aktivitását. Az mTOR a foszfatidil-inozitol-3-kinázzal (PI3K) kapcsolatos kináz család tagja, és a sejt metabolizmusának, növekedésének és proliferációjának szabályozásáért felelős. A sejtekben a szirolimusz az immunophilinhez, az FK-kötő fehérje-12-höz (FKBP-12) kötődik, és egy immunszuppresszív komplexet hoz létre. Ez a komplex az mTOR-hoz kötődik, és gátolja annak aktivációját.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A szirolimusz gélt egy III. fázisú, randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban értékelték (NPC-12G-1).

Ebben a vizsgálatban 6 éves és idősebb, komplex sclerosis tuberosában szenvedő betegek vettek részt, akiknél ≥ 3 facialis, vörös angiofibromás (AF) elváltozás volt jelen, amelyek átmérője ≥ 2 mm volt, és akik korábban nem részesültek lézeres vagy sebészeti kezelésben. Kizárták azokat a betegeket, akiknél az angiofibromás elváltozás területén vagy környékén olyan klinikai leleteket észleltek, mint az erózió, fekély és eruptio, amelyek befolyásolhatják a biztonságosság vagy a hatásosság értékelését.

A szirolimusz gélt (vagy a megfelelő placebót) naponta kétszer alkalmazták a facialis AF-elváltozásokon 12 héten keresztül, 125 mg Hyftor gélt (amely megfelel 0,25 mg szirolimusznak) alkalmaztak 50 cm² érintett bőrfelületenként. Nem engedélyezték olyan egyéb gyógyszerek alkalmazását, amelyek terápiás hatással lehettek volna a komplex sclerosis tuberosához kapcsolódó AF-re.

Összesen 62 beteget vontak be (30 beteget a szirolimusz gél csoportba és 32 beteget a placebo csoportba). Az átlagos életkor 21,6 év volt a szirolimuszgél-csoportban és 23,3 év a placebo csoportban, és a gyermekek és serdülők a teljes vizsgálati populáció 44%-át tették ki.

A vizsgálat eredményei statisztikailag szignifikáns növekedést mutattak az összesített AF-javulásban (amelyet az AF méretében és az AF vörösségének mértékében tapasztalt egyidejű javulásként határoztak meg) a szirolimusz géllal végzett kezelés 12. hetében a placebokezeléshez képest, a független felülvizsgáló bizottság (independent review committee, IRC) értékelése alapján. A responderek, vagyis a javulást vagy jelentős javulást mutató betegek aránya 60% volt szirolimusz géllal végzett kezelés esetén és 0% placebo esetén (lásd 2. táblázat).

2. táblázat: Hatásossági eredmények az NPC-12G-1 vizsgálatban: összesített AF-javulás az IRC értékelése alapján a 12. héten

	Szirolimusz gél	Placebo
Betegek, n (%)	30 (100,0)	32 (100,0)
Jelentősen javult	5 (16,7)	0
Javult	13 (43,3)	0
Kismértékben javult	11 (36,7)	5 (15,6)
Változatlan	1 (3,3)	26 (81,3)
Kismértékben súlyosbodott	0	0
Súlyosbodott	0	0
Nem értékelt	0	1 (3,1)
p-érték (Wilcoxon-féle rangösszegpróba)	< 0,001	

Az AF méretében a 12. héten a kiinduláshoz viszonyítva jelentős javulás vagy javulás volt látható a szirolimusz géllal kezelt betegek 60%-ánál (95%-os konfidenciaintervallum [CI]: 41%–77%), ezzel szemben a placebóval kezelt betegeknél ez az arány 3% (95%-os CI: 0%–11%) volt. Az AF vörösségének mértékében a 12. héten a kiinduláshoz viszonyítva (az IRC értékelése alapján) jelentős javulás vagy javulás volt látható a szirolimusz géllal kezelt betegek 40%-ánál (95%-os CI: 23%–59%), ezzel szemben a placebóval kezelt betegeknél ez az arány 0% (95%-os CI: 0%–11%) volt. A 3. táblázat összefoglalja a hatásosságot a különböző korcsoportok szerint.

3. táblázat: Hatásossági eredmények az NPC-12G-1 vizsgálatban: összesített AF-javulás az IRC értékelése alapján a 12. héten, életkor szerint. A bemutatott adatok „jelentősen javult” és „javult” kimenetelt mutatnak.

	Szirolimusz gél	Placebo	p-érték*
6–11 éves	5/6 (83,3%)	0/6 (0,0%)	0,004
12–17 éves	6/7 (85,7%)	0/6 (0,0%)	0,010
≥ 18 éves	7/17 (41,2%)	0/20 (0,0%)	0,000

* Wilcoxon-féle kétmintás próba

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A III. fázisú vizsgálatban az angiofibromával kezelt betegek 70%-ánál mérhető volt a sziirolimusz plazmakoncentrációja 12 hét kezelés után (tartomány: 0,11–0,50 ng/ml). Az 52 hetes hosszú távú vizsgálatban a vérmintákat előre meghatározott időpontokban gyűjtötték, és a maximális sziirolimusz-koncentráció felnőtteknél bármely időpontban mérve 3,27 ng/ml volt, míg gyermekeknél és serdülőknél a maximális sziirolimusz-koncentráció bármely időpontban mérve 1,80 ng/ml volt.

Eloszlás

Szisztémásan alkalmazott sziirolimusz esetén a terminális felezési idő stabil állapotú vesetranszplantált betegeknél többszöri orális dózist követően 62 ± 16 óra volt.

A 36-os vér-plazma arány arra utal, hogy a sziirolimusz nagymértékben particionálódik a vér alakos elemeiben.

Biotranszformáció

A sziirolimusz mind a citokróm CYP3A4, mind a P-gp szubsztrátja. A sziirolimusz nagymértékben metabolizálódik O-demetiláció és/vagy hidroxiláció révén. Hét fő metabolit, köztük hidroxil-, dimetil- és hidroxil-dimetil-származékok azonosíthatók a teljes vérben. A sziirolimusz a fő összetevő a humán teljes vérben, és az immunszuppresszív aktivitás több mint 90%-áért felelős.

Elimináció

A sziirolimusz elsősorban a májon át, a széklettel választódik ki. Egyszeri [¹⁴C]-sziirolimusz-dózis beadása után egészséges önkénteseknél a radioaktivitás jelentős része (91,1%) a székletből volt visszanyerhető, és a vizeletbe csak kis mennyiség (2,2%) választódott ki.

Különleges betegcsoportok

Idősek

A sziirolimusz géllal végzett klinikai vizsgálatokban nem vett részt 65 éves vagy idősebb beteg, ezért nem áll rendelkezésre farmakokinetikai adat a sziirolimusz gél alkalmazásával kapcsolatban 65 éves vagy idősebb betegeknél (lásd 4.2 pont).

Vesekárosodás

Farmakokinetikai adatok nem állnak rendelkezésre vesekárosodásban szenvedő betegek esetén.

Májkárosodás

Farmakokinetikai adatok nem állnak rendelkezésre májkárosodásban szenvedő betegek esetén.

Gyermekek és serdülők

A sziirolimusz vérkoncentrációjának leíró statisztikai adatai nem mutattak lényeges különbséget 4 és 12 hetes kezelés után a dózis beadását követően vett mintákban felnőtteknél és 6–11 éves, illetve 12–17 éves gyermekek és serdülők esetén.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Ismételt dózisú toxicitás és lokális tolerancia

Naponta kétszer 2 mg/g és 8 mg/g sziirolimusz géllal 9 hónapon keresztül kezelt cynomolgus

majmokban toxikus hatásokat figyeltek meg egy 8 mg/g géllal kezelt hím majomnál és egy 2 mg/g géllal kezelt nősténynél a szzirolimusz szisztémás adagolása után tapasztalt klinikai expozícióhoz hasonló és a klinikai alkalmazás szempontjából esetlegesen releváns expozíciós szintek mellett. Ezek a toxikus hatások a következők voltak: typhlitis, colitis és rectitis, a vese proximális tubularis epitheliumának vacuolisatiója, a distalis tubulus és a gyűjtőcsatornák dilatációja, a mellékvesék megnagyobbodása és a zona fasciculata hypertrophiája/eosinophiliája, a csontvelő hypocellularitása, a csecsemőmirigy, a nyirokcsomók és a lép fehér pulpájának atrophiája, az exokrin hasnyálmirigy és a submandibularis mirigy acinaris atrophiája.

A szzirolimusszal végzett szisztémás kezelést követően hasnyálmirigy szigetsejtek vacuolisatióját, heretubulusok degenerációját, gastrointestinalis fekélyképződést, csonttöréseket és callusképződést, a májban haematopoiesist és pulmonalis foszfolipidózist figyeltek meg.

Tengerimalacokkal végzett lokális toleranciavizsgálatok során fényérzékenységhöz hasonló reakciókat figyeltek meg.

Mutagenitás

A szzirolimusz nem bizonyult mutagénnek az *in vitro* bakteriális reverz mutációs vizsgálatok, a kínai hörcsög ovariumsejt kromoszóma aberrációs vizsgálat, az egér lymphoma sejt forward (előremutató) mutációs vizsgálat vagy az *in vivo* egér micronucleus vizsgálat egyikében sem.

Karcinogenitás

A szzirolimusz szisztémás adagolásával egereken és patkányokon végzett hosszú távú karcinogenitási vizsgálatok a lymphomák (hím és nőstény egér), hepatocelluláris adenoma és carcinoma (hím egér) és granulocytás leukaemia (nőstény egér) magasabb előfordulási gyakoriságát mutatták. Egereknél a krónikus fekélyes bőrelváltozások száma emelkedett. A változások összefüggésben lehetnek a krónikus immunszuppresszióval. Patkányoknál here interstitialis sejtek adenomáját figyelték meg.

Egy kétlépcsős bőr karcinogenesis biológiai vizsgálat egereknél nem mutatott ki szövetszaporulatot a bőrben 2 mg/g vagy 8 mg/g szzirolimusz géll alkalmazása után, ami arra utal, hogy a szzirolimusz géll nem vált ki bőr karcinogenesisist dimetil-benz[a]antracén (DMBA) kezelés után.

Reprodukciós toxicitás

A szzirolimusz szisztémás adagolásával végzett reprodukciós toxicitási vizsgálatok során csökkent termékenységet figyeltek meg hím patkányoknál. Egy 13 hetes patkányokkal végzett állatkísérletben a spermiumok számának részben reverzibilis csökkenéséről számoltak be. Patkányokkal és majmokkal végzett vizsgálatok során a herék tömegének csökkenését és/vagy szövettani elváltozásokat (pl. tubularis atrophiát és tubularis óriássejteket) figyeltek meg. Patkányoknál a szzirolimusz embrio-/foetotoxicitást okozott, amely mortalitásban és alacsonyabb magzati tömegben nyilvánult meg (késleltetett csontképződéssel együtt).

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Karbomer
Vízmentes etanol
Trolamin
Tisztított víz

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

15 hónap

Felhasználhatósági időtartam az első felbontás után: 4 hét.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Tűztől távol tartandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Nagy sűrűségű polietilén (HDPE) kupakkal lezárt alumínium tubus.

Kiszerelés: 1 darab 10 g gélt tartalmazó tubus.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve az annak alkalmazásához felhasznált anyagok megsemmisítését a citotoxikus készítményekre vonatkozó előírások, valamint a veszélyes hulladékok eltávolítására vonatkozó hatályos jogszabályok szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/23/1723/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma:

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

MSK Pharmalogistic GmbH
Donnersbergstraße 4
64646 Heppenheim
Németország

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Hyftor 2 mg/g gél
szirolimusz

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

2 mg szirolimuszt tartalmaz 1 gramm gélben.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: karbomer, vízmentes etanol, trolamin és tisztított víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Gél
10 g

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Kizárólag külsőleges alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

Az első felbontás után 4 héttel ártalmatlanítsa a tubust.

Felbontás dátuma:
Ártalmatlanítás dátuma:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Tűztől távol tartandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/23/1723/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Hyftor

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TUBUS

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Hyftor 2 mg/g gél
szirolimusz
Kizárólag külsőleges alkalmazásra.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

Az első felbontás után 4 héttel semmisítse meg a tubust.

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE VONATKOZTATVA

10 g

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Hűtőszekrényben tárolandó.

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Hyftor 2 mg/g gél szirolimusz

Mielőtt elkezd alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Hyftor és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Hyftor alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Hyftor-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Hyftor-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Hyftor és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Hyftor hatóanyaga a szirolimusz, egy olyan gyógyszer, amely csökkenti az immunrendszer aktivitását.

Komplex szklerózis tuberózában szenvedő betegeknél az immunrendszer működését szabályozó egyik fehérje, az m-TOR fokozottan működik. Az m-TOR fokozott működésének gátlásával a Hyftor szabályozza a sejt növekedést és csökkenti az angiofibromák számát és méretét.

A Hyftor a komplex szklerózis tuberózához társuló angiofibroma kezelésére javallott felnőtteknél és 6 éves és idősebb gyermekeknél és serdülőknél. A komplex szklerózis tuberóza egy ritka genetikai betegség, amelyben nem rosszindulatú daganatok alakulnak ki különböző szervekben, ideértve az agyat és a bőrt. A betegség arcot érintő (úgynevezett faciális) angiofibromát okoz, ami egy nem rosszindulatú elváltozás (szövetzsaporulat) az arc bőrén vagy a nyálkahártyákon (nedves testfelületeken, például a szájüregben).

2. Tudnivalók a Hyftor alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Hyftor-t, ha allergiás a szirolimuszra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Hyftor alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével:

- ha az immunrendszere legyengült
- ha súlyosan csökkent a májfunkciója

Kerülje a Hyftor szembe jutását, a száj és az orr nyálkahártyájával vagy sebekkel való érintkezését. Hasonlóképpen nem alkalmazható irritált, fertőzött vagy más módon sérült bőrön. Véletlen érintkezés esetén a gél azonnali lemosása javasolt.

Ne tegye ki a Hyftorral kezelt bőrfelületet közvetlen napfénynek, mert az mellékhatásokat okozhat a

bőrön. Ez magában foglalja mind a természetes napfényt, mind a mesterséges (például a szoláriumban alkalmazott) UV-sugárzást. Kezelőorvosa tanácsot ad a megfelelő fényvédelemmel kapcsolatban, például fényvédő termékek használatáról és a bőr megfelelő ruházattal és/vagy fejfedővel való takarásáról.

Gyermekek

Ne alkalmazza a Hyftor-t 6 évesnél fiatalabb gyermekeknél, mert a gyógyszer biztonságosságát és hatásosságát nem vizsgálták ebben a korcsoportban.

Egyéb gyógyszerek és a Hyftor

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Ne alkalmazzon más gyógyszert a Hyftor-ral kezelt bőrterületen.

Terhesség és szoptatás

A Hyftor alkalmazása nem javasolt terhesség alatt, kivéve, ha kezelőorvosa szerint a kezelés előnyei meghaladják a kockázatokat. A Hyftor terhességbeli alkalmazásáról nem áll rendelkezésre információ. Fogamzóképes nőknek Hyftor-kezelés során biztonságos fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk.

Nem ismert, hogy a sziriolimusz kiválasztódik-e az anyatejbe a Hyftor alkalmazása után. Önnek és kezelőorvosának el kell döntenie, hogy felfüggeszti-e a szoptatást, vagy megszakítja/nem kezdi el a Hyftor-kezelést – figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermek, valamint a kezelés előnyét az anya szempontjából.

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ez a gyógyszer várhatóan nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A Hyftor alkoholt tartalmaz

Ez a készítmény 458 mg alkoholt (etanolt) tartalmaz grammonként. Sérült bőrfelületen égő érzést okozhat.

3. Hogyan kell alkalmazni a Hyftor-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A készítmény ajánlott adagja

Kezelőorvosa vagy gyógyszerésze megmutatja Önnek, mennyi gélt kell használnia.

Naponta kétszer körülbelül 0,5 cm gélcsík alkalmazása javasolt egy közel 7×7 cm-es (50 cm²) elváltozás esetén.

A maximális ajánlott adag az arcon:

- 6–11 éves gyermekeknél: legfeljebb 1 cm gélcsík naponta kétszer,
- felnőtteknél és 12 éves vagy idősebb gyermekeknél és serdülőknél: legfeljebb 1,25 cm gélcsík naponta kétszer.

Hogyan kell a Hyftor-t alkalmazni?

A Hyftor gélt naponta kétszer (reggel és este) vékony rétegben kell felvinni az érintett bőrfelületre, majd finoman be kell masszírozni. A gélt reggel és este, lefekvés előtt kell alkalmazni. Kizárólag az

angiofibromával érintett bőrfelületen alkalmazandó. A Hyftor alkalmazása után ne fedje le az érintett bőrfelületet.

Gondosan mosson kezet a gél használata előtt és közvetlenül a használat után is, hogy elkerülje a gyógyszer véletlen bőrre jutását vagy lenyelését.

A kezelés időtartama

Kezelőorvosa tanácsokkal látja el Önt azzal kapcsolatban, hogy mennyi ideig kell a Hyftor-t használni.

Ha az előírtnál több Hyftor-t alkalmazott

A Hyftor-t a bőrön kell alkalmazni, és felszívódása a szervezetbe minimális. Ezért a túladagolás nagyon valószínűtlen.

Ha túl sok gélt alkalmaz az elváltozáson, óvatosan törölje le a felesleget egy papírtörülkövel, majd dobja ki a papírt.

Ha Ön vagy bárki más véletlenül lenyel valamennyi gélt, azonnal lépjen kapcsolatba kezelőorvosával.

Ha elfelejtette alkalmazni a Hyftor-t

Ha elfelejti reggel alkalmazni a gélt, akkor alkalmazza, amint eszébe jut, még ugyanazon a napon az esti étkezés előtt. Az esti étkezés után már kizárólag lefekvéskor alkalmazza a Hyftor-t. Ha az esti adagot felejtje el, hagyja ki azt az adagot. Ne alkalmazzon több gélt a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Hyftor alkalmazását

Kezelőorvosa tanácsokkal látja el Önt azzal kapcsolatban, hogy mennyi ideig kell a Hyftor-t használni, és mikor kell abbahagyni a kezelést. Ne hagyja abba a kezelést anélkül, hogy előtte megbeszélne kezelőorvosával.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet)

- bőrszárazság
- viszketés
- akne
- irritáció az alkalmazás helyén, például vörösség, égő érzés, viszketés, duzzanat és/vagy zsibbadás

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- az alkalmazás helyén fellépő vérzés
- kóros érzés, beleértve az alkalmazás helyén fellépő nem természetes érzést, például zsibbadást, szurkáló, tűszúrászerű érzést és viszketést
- az alkalmazás helyén kialakuló duzzanat
- ekcéma, olyan elváltozással, mint az érintett bőrfelület rendellenes szárazsága, vörössége, viszkető érzés és a bőr berepedezése
- dermoid ciszta (tömör szövetet vagy képleteket, például hajat tartalmazó ciszta)
- bőrkiütés, viszkető bőrkiütés
- bőr hámlása
- bőrirritáció
- kivörösödés
- bőrvérzés
- bőrgyulladás (dermatitisz), ideértve a kontakt dermatitist (gyulladás a bőrben, miután

kapcsolatba került a gyógyszerrel), akneiform dermatitisz (gyulladás a bőrben kis akneszerű csomókkal), szeborreás dermatitisz (a fejbőrt érintő elváltozás, hámlással és bőrpírral), szoláris dermatitisz (a napfénynek kitett területeken kialakuló bőrgyulladás)

- száraz, kemény és hámló bőr
- csalánkiütés
- csomók
- kelések
- tinea versicolour (gombás bőrfertőzés)
- a szájüreget borító hártya gyulladása
- fokozott fényérzékenység
- szemhéj vörössége
- szemvörösség
- szemirritáció
- kötőhártyagyulladás (vörösség és kellemetlen érzés a szemben)
- szőrtüsző-gyulladás
- zsibbadás, bizsergés és tüsszúrászerű érzés
- kellemetlen érzés az orrban

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az **V. függelékben található elérhetőségeken keresztül**.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Hyftor-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a tubuson feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti tubusban tárolandó.

Tűztől távol tartandó.

A felbontás után 4 héttel a tubust és a megmaradt gélt meg kell semmisíteni.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Hyftor?

- A készítmény hatóanyaga a sziolimusz. 2 mg sziolimuszt tartalmaz 1 gramm gélben.
- Egyéb összetevők: karbomer, vízmentes etanol, trolamin és tisztított víz (lásd 2. pont „A Hyftor alkoholt tartalmaz”).

Milyen a Hyftor külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Hyftor szintelen, átlátszó gél. 10 g gélt tartalmazó alumínium tubusban kerül forgalomba.

Kiszerezés: 1 tubus

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

MSK Pharmalogistic GmbH
Donnersbergstraße 4
64646 Heppenheim
Németország

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**Egyéb információforrások**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található. Ugyanitt más, a ritka betegségekre és kezelésükre vonatkozó információt tartalmazó honlapok címei is megtalálhatók.