

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Hyftor 2 mg/g hlaup

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert gramm af hlaupi inniheldur 2 mg af sirolimus.

Hjálparefni með þekktu verkun

Hvert gramm af hlaupi inniheldur 458 mg af etanóli.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hlaup

Litlaust gegnsætt hlaup.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Hyftor er ætlað til meðferðar á æðabandvefsæxlum í andliti af völdum hnjóskaherslis (tuberous sclerosis complex) hjá fullorðnum og börnum 6 ára og eldri.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Lyfið á að nota á sjúka svæðið tvisvar á dag (að morgni og fyrir svefn). Takmarka skal notkunina við húðsvæði með æðabandvefsæxlum.

Nota skal 125 mg af hlaupi (eða 0,5 cm af hlaupi sem jafngildir 0,25 mg af sirolimus) fyrir hverja 50 cm² vefjaskemmd í andliti.

Ráðlagður hámarksdagsskammtur í andlit er:

- Sjúklingar 6-11 ára eiga að nota allt að 600 mg af hlaupi (1,2 mg af sirolimus), sem jafngildir u.þ.b. 2 cm hlauplengju á dag.
- Sjúklingar ≥ 12 ára eiga að nota allt að 800 mg af hlaupi (1,6 mg af sirolimus), sem jafngildir u.þ.b. 2,5 cm hlauplengju á dag.

Skammtinum skal skipta jafnt fyrir tvö skipti.

Skammtur sem gleymist

Ef fyrri skammturinn gleymdist að morgni skal nota lyfið strax og það uppgötvast, að því tilskildu að það sé notað fyrir kvöldverð á þeim degi. Að öðrum kosti á aðeins að nota lyfið að kvöldi þess dags. Ef gleymdist að nota lyfið að kvöldi á ekki að nota það síðar.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá öldruðum sjúklingum (≥ 65 ára) (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Engar formlegar rannsóknir hafa verið gerðar hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Hins vegar er ekki þörf á skammtaaðlögun hjá þessum sjúklingahópi þar sem altæk útsetning fyrir sirolimus er lítil hjá einstaklingum sem nota Hyftor.

Skert lifrarástarfsemi

Engar formlegar rannsóknir hafa verið gerðar hjá sjúklingum með skerta lifrarástarfsemi. Hins vegar er ekki þörf á skammtaaðlögun hjá þessum sjúklingahópi þar sem altæk útsetning fyrir sirolimus er lítil hjá einstaklingum sem nota Hyftor (sjá kafla 4.4).

Börn

Skammtar eru þeir sömu hjá fullorðnum og börnum 12 ára og eldri (allt að 800 mg heildarmagn af hlaupi á dag).

Hámarksskammtur fyrir sjúklinga á aldrinum 6-11 ára er 600 mg heildarmagn af hlaupi á dag.

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Hyftor hjá börnum yngri en 6 ára. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í kafla 5.2 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

Lyfjagjöf

Aðeins til notkunar á húð.

Takmarka skal notkun við svæði í andliti með vefjaskemmdum af völdum æðabandvefsæxla (sjá kafla 4.4).

Bera skal þunnt lag af hlaupi á skemmdu húðina og nudda því varlega inn.

Ekki skal setja umbúðir á notkunarstaðinn.

Ekki skal nota hlaupið í kringum augun eða á augnlokin (sjá kafla 4.4).

Ef engin áhrif af meðferðinni koma fram skal hætta notkun Hyftor eftir 12 vikur.

Þvoið hendur vandlega fyrir og eftir gjöf hlaupsins til að tryggja að ekkert hlaup sitji eftir á höndunum, sem gæti verið tekið inn fyrir slysi eða valdið útsetningu fyrir sirolimus á öðrum líkamshluta eða hjá öðrum einstaklingum.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Ónæmisbældir sjúklingar

Þrátt fyrir að altæk útsetning sé mun minni eftir staðbundna meðferð með Hyftor en eftir altæka meðferð með sirolimus, skal til öryggis forðast notkun hlaupsins hjá fullorðnum og börnum með skert ónæmiskerfi.

Slímhúð og sködduð húð

Hyftor á ekki að nota á sár, erta húð eða húð með staðfesta sýkingu eða hjá sjúklingum með þekktu húðvarnargalla.

Forðast skal snertingu við augu og slímhúðir (munn, nef). Þess vegna á ekki að nota hlaupið í kringum

augun eða á augnlokin.

Ljósæmi

Ljósæmisviðbrögð hafa sést hjá sjúklingum á meðferð með Hyftor (sjá kafla 4.8 og 5.3). Þess vegna skulu sjúklingar forðast útsetningu fyrir náttúrulegu eða tilbúnu sólarljósi meðan á meðferð stendur. Læknar skulu veita sjúklingum ráðleggingar um viðeigandi aðferðir til að verjast sólinni, svo sem að lágmarka tímann í sólinni, nota sólarvörn og hylja húðina með viðeigandi fatnaði og/eða höfuðfatnaði.

Húðkrabbamein

Húðkrabbamein hefur sést eftir langtímameðferð með sirolimus til inntöku í forklínískum rannsóknum (sjá kafla 5.3) og hjá sjúklingum sem fengu altæka meðferð til ónæmisbælingar. Þrátt fyrir að altæk útsetning sé mun minni meðan á meðferð með sirolimus-hlaupi stendur heldur en við altæka meðferð með sirolimusi, skulu sjúklingar lágmarka eða forðast útsetningu fyrir náttúrulegu eða tilbúnu sólarljósi meðan á meðferð stendur með því að nota sömu ráðstafanir og fram koma hér að ofan, til að koma í veg fyrir ljósæmi.

Eitilfrumufjölgun

Tilkynnt hefur verið um eitilfrumufjölgun hjá sjúklingum í kjölfar langvarandi altækrar notkunar ónæmisbælandi lyfja.

Verulega skert lifrarstarfsemi

Sirolimus umbrotnar í lifur og blóðþéttni er lág eftir staðbundna notkun. Hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi skal til öryggis hætta meðferð ef vart verður við hugsanlegar altækar aukaverkanir.

Blóðfituhækkun

Aukið magn kólesteróls eða þríglýseríða í sermi hefur sést við meðferð með sirolimus, sérstaklega eftir inntöku. Sjúklingar með staðfesta blóðfituhækkun skulu fylgjast reglulega með blóðfitugildum meðan á meðferð með sirolimus-hlaupi stendur.

Hjálparefni með þekkta verkun

Etanól

Lyfið inniheldur 458 mg af etanóli í hverju grammi. Það getur valdið sviða sé það borið á skaddaða húð.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum.

Sirolimus umbrotnar að stórum hluta fyrir tilstilli CYP3A4 ísóensímsins og er hvarfefni fyrir fjöllyfjaútflæðisdæluna P-glykóprótín (P-gp). Að auki hefur verið sýnt fram á að sirolimus hamlar P450 sýtókrómunum CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP3A4/5 í netbólum í lifur hjá mönnum *in vitro*. Í ljósi lítillar altækrar útsetningar eftir staðbundna gjöf er ekki búist við að klínískt mikilvægar milliverkanir komi fyrir, en nota skal Hyftor með varúð hjá sjúklingum sem taka slík lyf samhliða. Hafa skal eftirlit með hugsanlegum aukaverkunum og ef vart verður við slíkt, skal gera hlé á meðferðinni.

Ekki skal nota neina aðra staðbundna meðferð á æðabandvefsæxli í andliti meðan á meðferð stendur, að sólarvörn undanskilinni.

Bólusetningar

Árangur af bólusetningum getur verið minni meðan á meðferð með Hyftor stendur. Forðast skal bólusetningu með lifandi bóluefnum meðan á meðferð stendur.

Getnaðarvarnarlyf til inntöku

Engar rannsóknir á milliverkunum Hyftor og getnaðarvarnarlyfja til inntöku hafa verið gerðar. Lítil altæk útsetning fyrir sirolimus við staðbundna meðferð með Hyftor veldur því að lyfjahvarfamilliverkanir eru ólíklegar. Ekki er hægt að útiloka að fullu hugsanlegar breytingar á lyfjahvörfum sem gætu haft áhrif á verkun getnaðarvarnarlyfsins við langtímameðferð með Hyftor. Af þessum sökum skal ráðleggja sjúklingum að nota getnaðarvarnarlyf án hormóna meðan á meðferð stendur.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun Hyftor á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eitruverkanir á æxlun eftir altæka notkun (sjá kafla 5.3). Ekki má nota Hyftor á meðgöngu nema meðferð með sirolimus sé nauðsynleg vegna sjúkdómsástands konunnar.

Brjóstgjöf

Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfjahvörf hjá rottum hafa sýnt útskilnað sirolimus í mjólk eftir altæka gjöf. Ekki er þekkt hvort sirolimus skilst út í brjóstamjólk, þó að klínískar upplýsingar hafi sýnt að altæk útsetning sé lítil eftir gjöf Hyftor.

Vega þarf og meta kosti brjóstgjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstgjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með Hyftor.

Frjósemi

Skerðing á sæðisbreytum hefur komið fyrir hjá sumum sjúklingum sem fá altæka meðferð með sirolimus. Þessi áhrif gengu til baka í flestum tilvikum þegar altækri meðferð með sirolimus var hætt.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Hyftor hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um var erting í húð, þar á meðal erting á notkunarstað (34,7%), þurr húð (33,7%), þrymlabólur (19,4%) og kláði (11,2%). Þessi tilvik voru yfirleitt væg eða miðlungssvæsin, ekki alvarleg og leiddu ekki til þess að hætta þyrfti meðferð.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem tilkynnt var um í klínískum rannsóknum eru taldar upp í töflu 1 eftir líffæraflokkum og tíðni með eftirfarandi flokkun: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $<1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $<1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $<1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($<1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru aukaverkanir settar fram í röð eftir minnkandi alvarleika.

Tafla 1: Aukaverkanir

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		Tárubólga; Hárslíðursbólga Blóðkýli; Litbrigðamygla
Augu		Augnerting; Roði á augnlöki; Blóðsókn í auga
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		Óþægindi í nefi
Meltingarfæri		Munnbólga
Húð og undirhúð	Þurr húð; Kláði Þrymlabólur	Húðþurrkur vegna skorts á húðfeiti (asteatosis); Húðbólga; Snertihúðbólga; Húðbólga sem líkist þrymlabólum; Blöðrun í húð; Exem Nabbar Ljósæmisviðbrögð; Kláðaútbrot; Flösuþref (seborrhoeic dermatitis) Sólarexem; Ofsákláði; Húðþurrkur Roðapöt; Útbrot; Flögnun í húð; Erting í húð; Blæðing í húð;
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Erting á notkunarstað	Blæðing á notkunarstað; Náladofi á notkunarstað; Bólga á notkunarstað
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar		Hrufl á húð

Lýsing á völdum aukaverkunumErting á notkunarstað

Væg eða miðlungssvæsin erting kom fyrir á notkunarstað hjá 34,7% sjúklinga sem fengu sirolimus hlaup í klínískum rannsóknum. Erting á notkunarstað varð ekki til þess að hætta þyrfti meðferð með lyfinu.

Þurr húð

Vægur eða miðlungssvæsin þurrkur í húð kom fyrir hjá 33,7% sjúklinga sem fengu sirolimus hlaup í klínískum rannsóknum. Þurrkur í húð varð ekki til þess að hætta þyrfti meðferð með lyfinu.

Þrymlabólur

Tilkynnt var um þrymlabólur hjá 19,4% sjúklinga sem fengu meðferð með sirolimus hlaupi í klínískum rannsóknum. Þrymlabólurnar voru vægar eða miðlungssvæsnar; ekki var tilkynnt um alvarlegar þrymlabólur. Þrymlabólur/húðbólga sem líkist þrymlabólum urðu ekki til þess að hætta þyrfti meðferð með lyfinu.

Kláði

Vægur eða miðlungssvæsin kláði kom fyrir hjá 11,2% sjúklinga sem fengu sirolimus hlaup í klínískum rannsóknum. Kláði varð ekki til þess að hætta þyrfti meðferð með lyfinu.

Börn

Enginn munur á öryggi kom fram við klíníska þróun milli barna 6 ára og eldri og fullorðinna sjúklinga sem skráðir voru í III. stigs rannsókn sem tók til 27 sjúklinga ≤ 18 ára (Hyftor: $n = 13$) og langtímarannsókn sem tók til 50 sjúklinga ≤ 18 ára (Hyftor: allir).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmtun

Ef lyfið er tekið inn fyrir slysi geta almennar stuðningsaðgerðir verið viðeigandi. Sirolimus skilst ekki út að neinu ráði með skilun vegna lélegrar vatnsleysni þess og mikillar bindingar við rauðkorn og plasmaprótín.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Ónæmisbælandi lyf, sértæk ónæmisbælandi lyf, ATC-flokkur: Liggur ekki fyrir.

Verkunarháttur

Nákvæmur verkunarháttur sirolimus við meðferð á æðabandvefsæxlum af völdum hnjóskaherslis (tuberous sclerosis complex) er ekki þekktur. Almenn séð hamlar sirolimus virkjun mTOR sem er sérín/treónín-prótínkínasi sem tilheyrir PI3K-skyldum kínösum og stýrir umbrotum, vexti og fjölgun frumna. Sirolimus binst immunophilini, FK-bindiprótni-12 (FKBP-12), og myndar ónæmisbælandi flóka. Flókinn binst við og hamlar virkjun mTOR.

Verkun og öryggi

Sirolimus hlaup var metið í III. stigs, slembiraðaðri, tvíblindri rannsókn með samanburði við lyfleysu (NPC-12G-1).

Sjúklingar sem skráðir voru til þátttöku í rannsókninni voru ≥ 6 ára með greiningu á hnjóskahersli með ≥ 3 rauðar vefjaskemmdir í andliti, ≥ 2 mm í þvermál, af völdum æðabandvefsæxla og höfðu hvorki farið í leysimeðferð né skurðaðgerð. Sjúklingar með klínísk einkenni eins og fleiður, sár og útbrot á eða umhverfis vefjaskemmdina, sem gátu hugsanlega haft áhrif á mat á öryggi eða verkun, voru útilokaðir frá rannsókninni.

Sirolimus hlaup (eða samsvarandi lyfleysa) var notað á vefjaskemmdir í andliti af völdum æðabandvefsæxla tvisvar á dag í 12 vikur, þar sem magnið af Hyftor hlaupi var 125 mg (sem jafngildir 0,25 mg af sirolimus) á hverja 50 cm² af skemmdu húðsvæði. Engin önnur lyf sem gætu haft meðferðaráhrif á æðabandvefsæxli af völdum hnjóskaherslis voru leyfð.

Alls voru 62 sjúklingar skráðir (30 í sirolimus hlaup hópinn og 32 í lyfleysuhópinn). Meðalaldurinn

var 21,6 ár í sirolimus-hlaup hópnum og 23,3 ár í lyfleysuhópnum og 44% af heildarrannsóknarþýðinu voru börn.

Niðurstöður rannsóknarinnar sýndu tölfræðilega marktæka aukningu á samsettum bata fyrir æðabandvefsæxli (skilgreindur sem samhliða bati hvað varðar stærð og roða æðabandvefsæxla) eftir 12 vikna meðferð með sirolimus-hlaupi, samanborið við lyfleysumeðferð, byggt á mati óháðrar endurskoðunarnefndar. Hlutfall svarenda, skilgreint sem sjúklingar sem náðu bata eða verulegum bata, var 60% með sirolimus-hlaupi samanborið við 0% með lyfleysu (sjá töflu 2).

Tafla 2: Verkunarniðurstöður í rannsókn NPC-12G-1: samsettur bati fyrir æðabandvefsæxli samkvæmt mati óháðrar endurskoðunarnefndar í viku 12

	Sirolimus-hlaup	Lyfleysa
Sjúklingar, n (%)	30 (100,0)	32 (100,0)
Mikill bati	5 (16,7)	0
Bati	13 (43,3)	0
Vægur bati	11 (36,7)	5 (15,6)
Óbreytt	1 (3,3)	26 (81,3)
Væg versnun	0	0
Versnun	0	0
Ekki metið	0	1 (3,1)
p-gildi (Wilcoxon próf á summum sätistalna)		< 0,001

Breyting á stærð æðabandvefsæxla í viku 12 samanborið við upphafsgildi sýndi verulegan bata eða bata hjá 60% (95% öryggisbil (CI): 41%-77%) sjúklinga sem fengu sirolimus-hlaup samanborið við 3% (95% CI: 0%-11%) sjúklinga sem fengu lyfleysu. Breyting á roða æðabandvefsæxla í viku 12 samanborið við upphafsgildi (samkvæmt mati óháðrar endurskoðunarnefndar) sýndi verulegan bata eða bata hjá 40% (95% CI: 23%-59%) sjúklinga sem fengu sirolimus-hlaup samanborið við 0% (95% CI: 0%-11%) sjúklinga sem fengu lyfleysu. Verkun hjá mismunandi aldurshópum er tekin saman í töflu 3.

Tafla 3: Verkunarniðurstöður í rannsókn NPC-12G-1: samsettur bati fyrir æðabandvefsæxli samkvæmt mati óháðrar endurskoðunarnefndar í viku 12, lagskiptur eftir aldri. Framlögð gögn gáfu til kynna að niðurstaðan væri „mikill bati“ og „bati“.

	Sirolimus-hlaup	Lyfleysa	p-gildi*
6-11 ára	5/6 (83,3%)	0/6 (0,0%)	0,004
12-17 ára	6/7 (85,7%)	0/6 (0,0%)	0,010
≥ 18 ára	7/17 (41,2%)	0/20 (0,0%)	0,000

* Wilcoxon próf á summum sätistalna (2-sample test)

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Í III. stigs rannsókninni hjá sjúklingum sem fengu meðferð við æðabandvefsæxli voru 70% sjúklinga með mælanlega þéttni sirolimus í plasma eftir 12 vikna meðferð (á bilinu 0,11-0,50 ng/ml). Blóðsýni voru tekin í 52 vikna langtímarannsókninni á fyrir fram ákveðnum tímapiunktum og hámarksþéttni sirolimus sem mældist á einhverjum tímapiunti hjá fullorðnum sjúklingum var 3,27 ng/ml og hámarksþéttni sirolimus sem mældist á einhverjum tímapiunti hjá börnum var 1,80 ng/ml.

Dreifing

Eftir altæka gjöf sirolimus var lokahelmingunartími hjá stöðugum nýrnaígræðslusjúklingum eftir marga skammta til inntöku 62 ± 16 klst.

Blóð-plasmahlutfallið 36 gefur til kynna að sirolimus dreifist að verulegu leyti í blóðfrumur og blóðflögur.

Umbrot

Sirolimus er hvarfefni fyrir sýtókróm CYP3A4 og P-gp. Sirolimus er umbrotið að verulegu leyti með O-afmetýlun og/eða hýdroxýltengingu. Sjö helstu umbrotsefnin, þ.m.t. hýdroxýl, demetýl og hýdroxýdemetýl, eru greinanleg í heilblóði. Sirolimus er meginþátturinn í heilblóði manna og stuðlar að meira en 90% af ónæmisbælandi virkninni.

Brotthvarf

Sirolimus útskilst að stærstum hluta í gegnum lifur/með hægðum. Eftir stakan skammt af [¹⁴C]-sirolimus til inntöku hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum kom mesta magnið (91,1%) af geislavirkninni fram í hægðum og aðeins lítið magn (2,2%) skildist út með þvagi.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Engar upplýsingar um lyfjahvörf liggja fyrir eftir gjöf sirolimus-hlaups hjá sjúklingum 65 ára og eldri þar sem rannsóknir sem gerðar voru með sirolimus-hlaupi tóku ekki til sjúklinga á þessum aldri (sjá kafla 4.2).

Skert nýrnastarfsemi

Upplýsingar um lyfjahvörf hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi liggja ekki fyrir.

Skert lifr starfsemi

Upplýsingar um lyfjahvörf hjá sjúklingum með skerta lifr starfsemi liggja ekki fyrir.

Börn

Lýsandi tölfræði fyrir þéttni sirolimus í blóði leiddi ekki í ljós neinn mikilvægan mun á milli fullorðinna og barna á aldrinum 6-11 ára og 12-17 ára á sýnum sem tekin voru eftir 4 og 12 vikna meðferð.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Eiturverkanir eftir endurtekna skammta og staðbundið þol

Hjá krabbaloðöpum (cynomolgus monkey) sem fengu meðferð tvisvar á dag með 2 mg/g og 8 mg/g af sirolimus-hlaupi í 9 mánuði komu fram eiturverkanir hjá einu karldýri eftir gjöf á 8 mg/g hlaupi og einu kvendýri eftir gjöf á 2 mg/g hlaupi við útsetningu sem er svipuð klínískri útsetningu eftir altæka gjöf sirolimus. Þær eiturverkanir sem hugsanlega hafa þýðingu fyrir klíniska notkun voru sem hér segir: botnristilsbólga, ristilbólga og endaparmsbólga, frymisbólumyndun í þekju nærlægra nýrnarpípla, útvíkkun fjarlægra nýrnarpípla og safnrása, stækkun nýrnahettna og ofstækkun/eósínfíklager í knippisbelti (zona fasciculata), frumufæð í beinmerg, rýrnun hóstarkirtils, eitla og hvítkviku miltis, rýrnun þrúgufrumna í útseytna hluta brissins og kjálkabarðskirtli.

Eftir altæka meðferð með sirolimus kom í ljós frymisbólumyndun í vegg eyjafrumna í brisi, rýrnun eistnarpípla, sáramyndun í meltingarvegi, beinbrot og beinbris (calluses), blóðfrumumyndun í lifur og uppsöfnun fosfólípíða í lungum.

Ljósæmislík viðbrögð komu fram í staðbundnum rannsóknum á þoli hjá naggrísam.

Stökkbreytandi verkun

Sirolimus var ekki stökkbreytandi í *in vitro* prófunum á víxlaðri stökkbreytingu baktería, prófun á

litningabreytingum í eggjastokkafrumum kínverskra hamstra, prófun á frumstökkbreytingum í eitolæxlisfrumum músa eða *in vivo* smákjarnaprófun á músum.

Krabbameinsvaldandi verkun

Langtímarannsóknir á krabbameinsvaldandi verkun sem gerðar voru á músum og rottum með altækri notkun sirolimus sýndu aukna tíðni eitolæxla (karl- og kvenkyns mýs), kirtilæxla og krabbameina í lifrarfrumum (karlkyns mýs) og mergfrumuhvítblæðis (kvenkyns mýs). Hjá músum fjölgaði langvarandi sárum á húð. Breytingarnar gætu tengst langvarandi ónæmisbælingu. Hjá rottum sáust kirtilæxli í millifrumum í eistum.

Tveggja þrepa lífgreining á krabbameinsmyndun í húð hjá músum sýndi ekki fram á myndun húðmassa eftir meðferð með 2 mg/g eða 8 mg/g sirolimus-hlaupi sem gefur til kynna að sirolimus-hlaup örvi ekki krabbameinsmyndun í húð þegar það er gefið eftir upphafsmeðferð með dímetýlbens[a]antraseni (DMBA).

Eiturverkanir á æxlun

Í rannsóknum á eiturverkunum á æxlun með altækri notkun sirolimus kom fram minnkuð frjósemi hjá karlkyns rottum. Tilkynt var um fækkun sæðisfrumna sem var afturkræf að hluta til í 13 vikna rannsókn á rottum. Minnkuð þyngd eistna og/eða vefjaskemmdir (t.d. rýrnun pípla og risafrumur í píplum) komu fram hjá rottum og í rannsókn á öpum. Sirolimus hafði eiturverkanir á fósturvísa/fóstur hjá rottum sem lýstu sér sem aukin dánartíðni og minnkuð fósturþyngd (með tengrði seinkun á beinmyndun í beinagrind).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Karbómer
Vatnsfrítt etanól
Trólamín
Hreinsað vatn

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

15 mánuðir

Geymsluþol eftir að pakkning lyfsins hefur verið rofin: 4 vikur.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2 °C – 8 °C).

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymið fjarri eldi.

6.5 Gerð fláts og innihald

Áltúpa með loki úr eðlisþungu pólýetýleni.

Pakkningastærð: 1 túpa sem inniheldur 10 g af hlaupi.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Eyða skal öllum lyfjaleifum ásamt efnum sem notuð eru við gjöf lyfsins í samræmi við aðferð sem gildir fyrir frumueyðandi efni og í samræmi við gildandi löggjöf um förgun hættulegs úrgangs.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/23/1723/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis:

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

MSK Pharmalogistic GmbH
Donnersbergstraße 4
64646 Heppenheim
Þýskaland

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Hyftor 2 mg/g hlaup
sirolimus

2. VIRK(T) EFNI

Hvert gramm af hlaupi inniheldur 2 mg af sirolimus.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Karbómer, vatnsfrítt etanól, trólamín og hreinsað vatn.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Hlaup

10 g

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Aðeins til notkunar á húð.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Fargið túpunni 4 vikum eftir að pakkning lyfsins hefur verið rofin.

Opnunardagsetning:

Förgunardagsetning:

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.
Geymið fjarri eldi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/23/1723/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Hyftor

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

TÚPA

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Hyftor 2 mg/g hlaup
sirolimus
Aðeins til notkunar á húð.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Fargið túpunni 4 vikum eftir að þökkning lyfsins hefur verið rofin.

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD

10 g

6. ANNAD

Geymið í kæli

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Hyftor 2 mg/g hlaup sirolimus

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Hyftor og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Hyftor
3. Hvernig nota á Hyftor
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Hyftor
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Hyftor og við hverju það er notað

Hyftor inniheldur virka efnið sirolimus, sem er lyf sem dregur úr virkni ónæmiskerfisins. Prótín sem stýrir ónæmiskerfinu, m-TOR, er ofvirkt hjá sjúklingum með hnjóskahersli (tuberous sclerosis complex). Hyftor stýrir frumuvexti og dregur úr fjölda eða stærð æðabandvefsæxla með því að hindra virkni m-TOR.

Hyftor er lyf sem notað er til meðferðar hjá fullorðnum og börnum frá 6 ára aldri með æðabandvefsæxli í andliti af völdum hnjóskaherslis. Hnjóskahersli er sjaldgæfur erfðasjúkdómur sem veldur því að æxli sem ekki eru krabbamein vaxa í mismunandi líffærum líkamans, þar á meðal í heila og húð. Sjúkdómurinn veldur æðabandvefsæxlum í andliti, vefjaskemmdum sem ekki eru krabbamein í húð og slímhúð (röku líkamsyfirborði eins og slímhúð í munni), hjá mörgum sjúklingum.

2. Áður en byrjað er að nota Hyftor

Ekki má nota Hyftor ef um er að ræða ofnæmi fyrir sirolimus eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Hyftor er notað ef um er að ræða:

- veiklað ónæmiskerfi
- verulega skerta lifrarstarfsemi

Forðist að láta Hyftor komast í snertingu við augu, slímhúð í munni og nefi eða sár. Að sama skapi á ekki að nota það á erta húð eða húð sem er sýkt eða sködduð á annan hátt. Ef snerting verður fyrir slysi er ráðlagt að skola hlaupið strax af.

Forðist að sól skíni beint á húð sem meðhöndluð hefur verið með Hyftor þar sem það getur valdið aukaverkun á húð. Þetta á bæði við um náttúrulegt og tilbúið (til dæmis í ljósabekk) sólarljós. Læknirinn mun ráðleggja þér um notkun á viðeigandi vörn gegn sólinni, eins og sólarvörn og fatnaði til að hylja húðina eða notkun höfuðfats.

Börn

Hyftor ekki ætlað börnum yngri en 6 ára því það hefur ekki verið rannsakað nægilega vel hjá þessum aldurshópi.

Notkun annarra lyfja samhliða Hyftor

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Ekki má nota önnur lyf á húðsvæðið sem er meðhöndlað með Hyftor.

Meðganga og brjóstgjöf

Hyftor er ekki ætlað til notkunar á meðgöngu nema læknirinn telji að ávinningur af meðferðinni sé meiri en áhættan. Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Hyftor á meðgöngu.

Konur á barneignaraldri skulu nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Hyftor stendur.

Ekki er þekkt hvort sirolimus skilst út í brjóstamjólki eftir meðferð með Hyftor. Þú og læknirinn skuluð vege og meta kosti brjóstgjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir þig og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstgjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með Hyftor.

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Akstur og notkun véla

Ekki er búist við að lyfið hafi áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

Hyftor inniheldur alkóhól

Lyfið inniheldur 458 mg af alkóhóli (etanóli) í hverju grammi. Það getur valdið sviða ef það er borið á skaddaða húð.

3. Hvernig nota á Hyftor

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður skammtur er

Læknirinn eða lyfjafræðingurinn munu sýna þér hversu mikið hlaup þú átt að nota.

Ráðlagt er að nota u.þ.b. 0,5 cm af hlauplengju tvisvar á dag á vefjaskemmd sem er um það bil 7 x 7 cm (50 cm²).

Ráðlagður hámarksskammtur á andlit er:

- Börn 6 til 11 ára: ekki meira en 1 cm af hlauplengju tvisvar á dag
- fullorðnir og börn frá 12 ára aldri: ekki meira en 1,25 cm af hlauplengju tvisvar á dag

Hvernig nota á hlaupið

Berið þunnt lag af Hyftor á skemmda húðsvæðið tvisvar á dag (að morgni og að kvöldi) og nuddið því varlega inn í húðina. Notið hlaupið einu sinni að morgni og einu sinni að kvöldi fyrir svefn.

Takmarkið notkunina við húðsvæði með æðabandvefsæxlum. Ekki má setja umbúðir yfir svæðið eftir notkun Hyftor.

Þvoið hendurnar vandlega fyrir og strax á eftir notkun hlaupsins til að forðast dreifingu eða inntöku þess fyrir slysi.

Notkunarlengd

Læknirinn mun segja þér hversu lengi þú átt að nota Hyftor.

Ef notaður er stærri skammtur af Hyftor en mælt er fyrir um

Hyftor er borið á húðina og frásog inn í líkamann er í lágmarki. Þetta gerir ofskömmun mjög ólíklega. Ef of mikið hlaup er borið á vefjaskemmd, skal þurrka umframhlaup varlega af með pappírþurrku og henda þurrkunni.

Ef þú eða einhver annar gleypir hlaup fyrir slyzni, skaltu tafarlaust hafa samband við lækinn.

Ef gleymist að nota Hyftor

Ef þú gleymir að nota lyfið að morgni skaltu bera hlaupið á þig um leið og þú manst eftir því, rétt fyrir kvöldverð sama daginn. Eftir kvöldverðinn skaltu aðeins nota Hyftor fyrir svefn á þeim degi. Ef þú gleymir að nota lyfið fyrir svefn skaltu sleppa þeim skammti. Ekki má nota meira hlaup til að bæta upp skammt sem gleymdist.

Ef hætt er að nota Hyftor

Læknirinn mun segja þér hversu lengi þú átt að nota Hyftor og hvenær þú mátt hætta meðferð. Ekki hætta að nota lyfið án samráðs við lækinn.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá meira en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- þurr húð
- kláði í húð
- þrymlabólur
- erting á notkunarstað, svo sem roði, sviði, stingir, kláði, þroti og/eða dofi

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- blæðing á notkunarstað
- óeðlileg tilfinning, meðal annars á notkunarstað, eins og dofi, stingir, náladofi og kláði
- bólga á notkunarstað
- exem sem einkennist af breytingum sem verða þegar húðin verður óeðlilega þurr, rauð, klæjandi og sprungin
- húðblöðrur (blöðrur sem innihalda fastan vef eða vefjabyggingu eins og hár)
- útbrot, kláðaútbrot
- flögnun í húð
- húðerting
- roðnun
- blæðing í húð
- húðbólga, þar með talið snertihúðbólga (bólga í húðinni eftir snertingu við lyfið), húðbólga sem líkist þrymlabólum, flösuþref (húðsjúkdómur sem veldur flögnun og roða í húð á höfðinu), sólarexem (bólga í húð eftir útsetningu fyrir sólarljósi)
- þurr, hörð og flagnandi húð
- ofsakláði
- hnútar
- kýli
- litbrigðamygla (sveppasýking í húð)
- bólga í slímhúð í munni
- aukið næmi fyrir ljósi
- roði á augnlöki
- rautt auga
- augnerting
- tárubólga (roði og óþægindi í auga)
- bólga í háirsekkjum

- tilfinningar eins og dofi, stingir og náladofi
- óþægindi í nefi

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Hyftor

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum og túpunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2 °C – 8 °C).

Geymið í upprunalegu túpunni til varnar gegn ljósi.

Geymið fjarri eldi.

Fleygið túpunni og öllu afgangshlaupi 4 vikum eftir opnun.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Hyftor inniheldur

- Virka innihaldsefnið er sirolimus. Hvert gramm af hlaupi inniheldur 2 mg af sirolimus
- Önnur innihaldsefni eru karbómer, vatnsfrítt etanól, trólamín og hreinsað vatn (sjá kafla 2 „Hyftor inniheldur alkóhól“).

Lýsing á útliti Hyftor og pakkningastærðir

Hyftor er gegnsætt, litlaust hlaup. Það er afgreitt í áltúpu sem inniheldur 10 g af hlaupi.

Pakkningastærð: 1 túpa

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

MSK Pharmalogistic GmbH
Donnersbergstraße 4
64646 Heppenheim
Þýskaland

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.