

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Hyftor 2 mg/g gels

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs grams gela satur 2 mg sirolima (*sirolimusum*).

### Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katrs grams gela satur 458 mg etilspirta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Gels

Bezkrāsains, caurspīdīgs gels.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Hyftor ir paredzēts lietošanai pieaugušajiem un pediatriem pacientiem vecumā no 6 gadiem, ar tuberozās sklerozes kompleksu saistītās, sejas angiofibromas ārstēšanai.

### 4.2. Devas un lietošanas veids

#### Devas

Zāles jāuzklāj skartajai zonai divas reizes dienā (no rīta un pirms gulētiešanas). Zāles jāuzklāj tikai ādas zonām ar angiofibromu.

125 mg gela deva (vai 0,5 cm gela, kas atbilst 0,25 mg sirolima) jāuzklāj 50 cm<sup>2</sup> lielam sejas bojājumam.

Maksimālā ieteicamā dienas deva sejai ir:

- pacientiem vecumā no 6-11 gadiem jāuzklāj līdz 600 mg gela (1,2 mg sirolima) dienā, kas atbilst aptuveni 2 cm izspiestā gela pavediena;
- pacientiem vecumā no  $\geq 12$  gadiem jāuzklāj līdz 800 mg gela (1,6 mg sirolima) dienā, kas atbilst aptuveni 2,5 cm izspiestā gela pavediena.

Deva jāsadala vienādās daļās divām lietošanas reizēm.

#### Izlaista deva

Ja ir nokavēta pirmās devas lietošanas reize no rīta, uzklāšana jāveic tūlīt pēc atceršanās, ja par lietošanu atceras pirms attiecīgās dienas vakariņām. Pretējā gadījumā attiecīgajā dienā zāles jāuzklāj tikai vakarā. Ja ir nokavēta uzklāšana vakarā, zāles vēlāk vairs nedrīkst uzklāt.

### Īpašas pacientu grupas

#### *Gados vecāki pacienti*

Gados vecākiem pacientiem ( $\geq 65$  gadus veciem) devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

#### *Nieru darbības traucējumi*

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem oficiāli pētījumi nav veikti. Tomēr šai pacientu grupai devas pielāgošana nav nepieciešama, jo personām, kuras lieto Hyftor, sirolima sistēmiskā iedarbība ir zema.

#### *Aknu darbības traucējumi*

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem oficiāli pētījumi nav veikti. Tomēr šai pacientu grupai devas pielāgošana nav nepieciešama, jo personām, kuras lieto Hyftor, sirolima sistēmiskā iedarbība ir zema (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### *Pediātriskā populācija*

Devas pieaugušajiem un bērniem vecumā no 12 gadiem ir vienādas (kopumā līdz 800 mg gela dienā). Maksimālā deva pacientiem vecumā no 6-11 gadiem ir kopumā līdz 600 mg gela dienā. Hyftor drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 6 gadiem, nav pierādīta. Pašlaik pieejamie dati aprakstīti 5.2. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām nevar sniegt.

### Lietošanas veids

Tikai lietošanai uz ādas.

Zāles jāuzklāj tikai uz sejas zonām ar angiofibromas bojājumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Uz skartās ādas jāuzklāj plāna gela kārtiņa un viegli jāiemasē ādā.

Uzklāšanas vietu nedrīkst nosegt.

Gelu nedrīkst uzklāt ap acīm un uz acs plakstiņiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ja ārstēšana nav iedarbīga, Hyftor lietošana jāpārtrauc pēc 12 nedēļām.

Pirms gela lietošanas un pēc tās rūpīgi jānomazgā rokas, lai uz rokām nepaliktu gela atliekas, kuras netīšām varētu norīt vai sirolimu uzklāt jebkādai citai ķermeņa daļai vai citām personām.

### **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

#### Pacienti ar nomāktu imunitāti

Lai gan sistēmiskā iedarbība ir daudz zemāka, pēc lokālas Hyftor lietošanas nekā pēc sistēmiskas ārstēšanas ar sirolimu, gelu piesardzības nolūkos nedrīkst lietot pieaugušiem pacientiem un bērniem ar nomāktu imunitāti.

#### Ģlotāda un bojāta āda

Hyftor nedrīkst uzklāt uz brūcēm, kairinātas ādas vai ādas ar klīniski apstiprinātu infekcijas diagnozi, kā arī pacientiem ar zināmiem ādas barjeras defektiem.

Jāizvairās no saskares ar acīm vai ģlotādām (mutes, deguna). Tāpēc gelu nedrīkst uzklāt ap acīm un uz acs plakstiņiem.

## Fotosensibilizācija

Pacientiem, kuri ārstēšanā lieto Hyftor, ir novērotas fotosensibilizācijas reakcijas (skatīt 4.8. un 5.3. apakšpunktu). Tāpēc ārstēšanas perioda laikā pacientiem jāizvairās no saskares ar dabisko vai mākslīgo saules gaismu. Ārstiem jāiesaka pacientiem atbilstošas aizsardzības metodes pret sauli, piemēram, līdz minimumam samazināt atrašanās laiku saulē, saules aizsarglīdzekļa lietošana un ādas noseģšana ar atbilstošu apģērbu un/vai galvassegu.

## Ādas vēzis

Par ādas vēzi ziņots preklīniskajos pētījumos pēc ilgstošas ārstēšanas ar iekšķīgi lietojamu sirolimu (skatīt 5.3. apakšpunktu), kā arī pacientiem, kuri ārstēšanā lietoja sistēmiskos imūnsupresantus. Lai gan sistēmiskā iedarbība ir daudz zemāka pēc ārstēšanas ar sirolima gelu nekā pēc sistēmiskas sirolima lietošanas, pacientiem ārstēšanas laikā līdz minimumam jāsamazina vai pilnībā jāizvairās no saskares ar dabisko vai mākslīgo saules gaismu, izmantojot iepriekš minētos piesardzības pasākumus, lai izvairītos no fotosensibilizācijas.

## Limfoproliferatīvi traucējumi

Pēc hroniskas sistēmiskas imūnsupresīvu līdzekļu lietošanas pacientiem ziņots par limfoproliferatīviem traucējumiem.

## Smagi aknu darbības traucējumi

Sirolims metabolizējas aknās, un pēc lokālas lietošanas koncentrācija asinīs ir zema. Piesardzības nolūkos pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem ārstēšana jāpārtrauc, ja parādās jebkādas iespējamās sistēmiskās blakusparādības.

## Hiperlipidēmija

Ārstēšanas laikā ar sirolimu konstatēta palielināta holesterīna un triglicerīdu koncentrācija serumā, it īpaši pēc iekšķīgas lietošanas. Pacientiem ar diagnosticētu hipertrigliceridēmiju sirolima gela terapijas laikā regulāri jākontrolē lipīdu līmenis asinīs.

## Palīgvielas ar zināmu iedarbību

### Etilspirts

Šīs zāles satur 458 mg etilspirta katrā gramā. Tas var izraisīt dedzinošu sajūtu uz bojātas ādas.

## **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Mijiedarbības pētījumi nav veikti.

Sirolimu izteikti metabolizē CYP3A4 izoenzīms, un tas ir zāļu izplūdes transportproteīna P-glikoproteīna (P-gp) substrāts. Turklāt sirolims *in vitro* inhibē cilvēka aknu mikrosomu citohromus P450 CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 un CYP3A4/5. Ņemot vērā zemo sistēmisko iedarbību pēc lokālas lietošanas, nav paredzama klīniski būtiska mijiedarbība, tomēr Hyftor jālieto piesardzīgi pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto attiecīgās zāles. Jānovēro, vai neveidojas iespējamās nevēlamās blakusparādības, un to gadījumā ārstēšana jāpārtrauc.

Lietošanas laikā uz sejas angiofibromas bojājumiem nedrīkst lietot nekādus citus lokālos ārstēšanas veidus, izņēmums ir saules aizsarglīdzekļi.

## Vakcinācija

Ārstēšanas laikā ar Hyftor vakcinācija var būt mazāk efektīva. Ārstēšanas laikā jāizvairās no

vakcinācijas ar dzīvajām vakcīnām.

### Perorālie kontracepcijas līdzekļi

Mijiedarbības pētījumi ar Hyftor un perorāliem kontracepcijas līdzekļiem nav veikti. Farmakokinētiskā zāļu mijiedarbība ir mazticama, jo lokālas Hyftor lietošanas gadījumā sirolima sistēmiskā iedarbība ir zema. Pilnībā nevar izslēgt farmakokinētikas izmaiņas, kas varētu ietekmēt perorālo kontracepcijas līdzekļu efektivitāti ilgstošas Hyftor lietošanas gadījumā. Šī iemesla dēļ pacientiem ārstēšanas laikā jāiesaka lietot nehormonālos kontracepcijas līdzekļus.

## **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

### Grūtniecība

Dati par Hyftor lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežot vai nav pieejami. Pētījumos ar dzīvniekiem ir pierādīta reproduktīvā toksicitāte pēc sistēmiskas lietošanas (skatīt 5.3. apakšpunktu). Hyftor grūtniecības laikā nevajadzētu lietot, ja vien sievietes klīniskā stāvokļa dēļ nav nepieciešama ārstēšana ar sirolimu.

### Barošana ar krūti

Pieejamie farmakokinētiskie dati žurkām liecina par sistēmiski lietota sirolima izdalīšanos pienā. Nav zināms, vai sirolims izdalās cilvēka pienā, tomēr klīniskie dati liecina, ka sistēmiskā iedarbība pēc Hyftor lietošanas ir zema.

Lēmums pārtraukt zīdīšanu vai pārtraukt/atturēties no terapijas ar Hyftor, jāpieņem izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

### Fertilitāte

Dažiem pacientiem, kuri sistēmiski lietoja sirolimu, novērota spermas rādītāju pasliktināšanās. Vairumā gadījumu šī iedarbība bija atgriezeniska pēc sistēmiskās sirolima lietošanas pārtraukšanas.

## **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Hyftor neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

## **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

### Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības bija ādas kairinājuma reakcijas, tostarp kairinājums uzklāšanas vietā (34,7%), sausa āda (33,7%), akne (19,4%) un nieze (11,2%). Šie notikumi pārsvarā bija viegli vai vidēji smagi, tie nebija nopietni un to dēļ nevajadzēja pārtraukt ārstēšanu.

### Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

1. tabulā ir uzskaitītas klīniskajos pētījumos ziņotās nevēlamās blakusparādības atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un sastopamības biežumam, izmantojot šādus apzīmējumus: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1\ 000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1\ 000$ ), ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ) un nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas nopietnības samazinājuma secībā.

**1. tabula. Nevēlamās blakusparādības**

<b>Orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Ļoti bieži</b>	<b>Bieži</b>
Infekcijas un infestācijas		Konjunktivīts, folikulīts, furunkuls, <i>tinea versicolour</i>
Acu bojājumi		Acu kairinājums, acs plakstiņa apsārtums, acs hiperēmija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		Diskomforta sajūta degunā
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi		Stomatīts
Ādas un zemādas audu bojājumi	Sausa āda, nieze, akne,	Asteatoze, dermatīts, kontaktdermatīts, aknei līdzīgs dermatīts, ādas cista, ekzēma, pāpulas, fotosensibilizācijas reakcija, niezoši izsitumi, seborejisks dermatīts, saules dermatīts, nātrene, kseroaderma, eritēma, izsitumi, ādas lobīšanās, ādas kairinājums, asinsizplūdums ādā
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Kairinājums uzklāšanas vietā	Asinsizplūdums uzklāšanas vietā, parestēzija uzklāšanas vietā, tūska uzklāšanas vietā
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas		Ādas nobrāzums

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts*Kairinājums uzklāšanas vietā*

Viegls vai vidēji izteikts ādas kairinājums uzklāšanas vietā radās 34,7% pacientu, kuri klīniskajos pētījumos lietoja sirolima gelu. Ādas kairinājuma uzklāšanas vietā dēļ ārstēšanu ar zālēm pārtraukt nebija nepieciešams.

*Sausa āda*

Viegli vai vidēji izteikti sausa āda radās 33,7% pacientu, kuri klīniskajos pētījumos lietoja sirolima gelu. Sausas ādas dēļ ārstēšanu ar zālēm pārtraukt nebija nepieciešams.

*Akne*

Par akni ziņoja 19,4% pacientu, kuri klīniskajos pētījumos lietoja sirolima gelu. Akne bija viegli vai vidēji izteikta, ziņojumi par smagu akni netika saņemti. Aknes vai aknei līdzīga dermatīta dēļ

ārstēšanu ar zālēm pārtraukt nebija nepieciešams.

### Nieze

Viegla vai vidēji izteikta nieze radās 11,2% pacientu, kuri klīniskajos pētījumos lietoja sirolima gelu. Niezes dēļ ārstēšanu ar zālēm pārtraukt nebija nepieciešams.

### Pediātriskā populācija

Klīniskās izstrādes laikā nekonstatēja drošuma rādītāju atšķirības pediātriskajiem pacientiem vecumā no 6 gadiem un pieaugušajiem pacientiem, kuri tika iekļauti III fāzes pētījumā, tostarp ≤ 18 gadus veciem 27 pacientiem (Hyftor: n = 13) un ilgtermiņa pētījumā iekļautiem ≤ 18 gadus veciem 50 pacientiem (Hyftor: visi).

### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

## **4.9. Pārdozēšana**

Nejaušas norīšanas gadījumā var izmantot vispārējus atbalsta pasākumus. Tā kā sirolims vāji šķīst ūdenī un izteikti saistās ar eritrocītiem un plazmas olbaltumvielām, to nav iespējams būtiskā apjomā izdalīt ar dialīzi.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresanti, selektīvie imūnsupresanti, ATKĶ kods: vēl nav piešķirts

#### Darbības mehānisms

Precīzs sirolima darbības mehānisms ar tuberozās sklerozes kompleksu saistītās angiofibromas ārstēšanā nav zināms.

Kopumā sirolims inhibē mTOR aktivizāciju; mTOR ir serīna/treonīna proteīnkināze, kas pieder fosfatidilinozitol-3-kināžu (PI3K) grupai un regulē šūnu metabolismu, augšanu un proliferāciju. Šūnās sirolims saistās ar imunofilīnu – FK saistītājproteīnu-12 (*FK Binding Protein-12*, FKBP-12) un veido imūnsupresīvu kompleksu. Šis komplekss piesaistās mTOR un inhibē tās aktivizāciju.

#### Klīniskā efektivitāte un drošums

Sirolima gelu izvērtēja III fāzes randomizētā, dubultklā, placebo kontrolētā pētījumā (NPC-12G-1).

Šajā pētījumā iekļāva ≥ 6 gadus vecus pacientus ar tuberozās sklerozes kompleksa diagnozi un ≥ 3 sarkaniem angiofibromas (AF) bojājumiem uz sejas ≥ 2 mm diametrā, kuri iepriekš nebija saņēmuši lāzertterapiju vai operatīvu ārstēšanu. Pacienti ar tādu klīnisko atradi, kā, piemēram, erozija, čūla vai izsitumi uz angiofibromas bojājuma vai ap to, kas varētu ietekmēt drošuma vai efektivitātes novērtēšanu, tika izslēgti no pētījuma.

Sirolima gelu (vai atbilstošu placebo) uzklāja uz sejas AF bojājumiem divas reizes dienā 12 nedēļas, lietojot 125 mg (atbilst 0,25 mg sirolima) Hyftor gela uz 50 cm<sup>2</sup> bojātās ādas zonas. Citu zāļu lietošana, kas varētu labvēlīgi ietekmēt ar tuberozās sklerozes kompleksu saistītās AF ārstēšanu, nebija atļauta.

Kopumā iekļāva 62 pacientus (30 pacientus sirolima gela grupā un 32 pacientus placebo grupā). Vidējais vecuma sirolima gela grupā bija 21,6 gadi, bet placebo grupā – 23,3 gadi, un 44% no visas pētījuma populācijas bija pediatriskie pacienti.

Pētījuma rezultāti konstatēja statistiski ticamu saliktā AF uzlabojuma (definēts kā vienlaicīgs AF izmēra un AF apsārtuma uzlabojums) pieaugumu pēc 12 nedēļām sirolima gela grupā salīdzinājumā ar placebo grupu, pamatojoties uz neatkarīgās izvērtēšanas komitejas (*independent review committee*, IRC) novērtējumu. Pacientu ar atbildes reakciju rādītājs, kas bija definēts kā pacienti ar uzlabojumu vai būtisku uzlabojumu, bija 60% sirolima gela grupā salīdzinājumā ar 0% placebo grupā (skatīt 2. tabulu).

**2. tabula. Efektivitātes rezultāti NPC-12G-1. pētījumā: saliktais AF uzlabojums 12. nedēļā atbilstoši IRC novērtējumam**

	Sirolima gels	Placebo
Pacienti, n (%)	30 (100,0)	32 (100,0)
Būtisks uzlabojums	5 (16,7)	0
Uzlabojums	13 (43,3)	0
Neliels uzlabojums	11 (36,7)	5 (15,6)
Bez izmaiņām	1 (3,3)	26 (81,3)
Neliels paasinājums	0	0
Paasinājums	0	0
Nav izvērtēts	0	1 (3,1)
p vērtība (Vilkoksona ranga summu tests)	< 0,001	

AF izmērs 12. nedēļā salīdzinājumā ar sākuma stāvokli bija būtiski uzlabojies vai uzlabojies 60% (95% ticamības intervāls (TI): 41%-77%) pacientu sirolima gela grupā salīdzinājumā ar 3% (95% TI: 0%-11%) pacientu placebo grupā. AF apsārtums 12. nedēļā salīdzinājumā ar sākuma stāvokli (atbilstoši IRC) bija būtiski uzlabojies vai uzlabojies 40% (95% TI: 23%-59%) pacientu sirolima gela grupā salīdzinājumā ar 0% (95% TI: 0%-11%) pacientu placebo grupā. 3. tabulā apkopoti efektivitātes rezultāti dažādās vecuma grupās.

**3. tabula. Efektivitātes rezultāti NPC-12G-1. pētījumā: saliktais AF uzlabojums 12. nedēļā atbilstoši IRC novērtējumam, stratificēts pēc vecuma. Norādītie dati atbilst iznākamam “būtisks uzlabojums” un “uzlabojums”.**

	Sirolima gels	Placebo	p vērtība*
6-11 gadi	5/6 (83,3%)	0/6 (0,0%)	0,004
12-17 gadi	6/7 (85,7%)	0/6 (0,0%)	0,010
≥ 18 gadi	7/17 (41,2%)	0/20 (0,0%)	0,000

\* Vilkoksona 2 paraugu tests

## 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

### Uzsūkšanās

III fāzes pētījumā 70% pacientu, kuriem ārstēja angiofibromu, pēc 12 ārstēšanas nedēļām bija izmērāma sirolima koncentrācija plazmā (diapazons: 0,11-0,50 ng/ml). 52 nedēļas ilgā pētījumā iepriekš noteiktos laika punktos tika ņemti asins paraugi, un maksimālā sirolima koncentrācija pieaugušiem pacientiem jebkurā laikā bija 3,27 ng/ml un maksimālā sirolima koncentrācija pediatriskiem pacientiem jebkurā laikā bija 1,80 ng/ml.

### Izkliede

Sistēmiskas sirolima lietošanas gadījumā terminālais eliminācijas pusperiods stabiliem pacientiem pēc nieres transplantācijas un vairāku iekšķīgu devu lietošanas bija  $62 \pm 16$  stundas. Asins-plazmas attiecība ir 36, kas liecina, ka sirolims tiek plaši sadalīts asins formelementos.



## Biotransformācija

Sirolims ir citohroma CYP3A4 un P-gp substrāts. Sirolims izteikti metabolizējas, notiekot O-demetilācijai un/vai hidroksilācijai. Pilnasinīs konstatēti septiņi galvenie metabolīti, tostarp hidroksil-, demetil- un hidroksidemetil- metabolīti. Sirolims ir galvenais savienojums cilvēka pilnasinīs un nodrošina vairāk nekā 90% no imūnsupresīvās aktivitātes.

## Eliminācija

Sirolims izdalās galvenokārt caur aknām / ar fēcēm. Pēc vienreizējas iekšķīgas [<sup>14</sup>C] sirolima lietošanas veseliem brīvprātīgajiem lielākais radioaktivitātes daudzums (91,1%) tika konstatēts fēcēs un tikai neliels daudzums (2,2%) izdalījās ar urīnu.

## Īpašas pacientu grupas

### Gados vecāki pacienti

Farmakokinētiskie dati pēc sirolima gela lietošanas 65 gadus veciem un vecākiem pacientiem nav pieejami, jo sirolima gela pētījumos šī vecuma pacienti netika iekļauti (skatīt 4.2. apakšpunktu).

### Nieru darbības traucējumi

Farmakokinētiskie dati pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav pieejami.

### Aknu darbības traucējumi

Farmakokinētiskie dati pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav pieejami.

### Pediatriskā populācija

Aprakstotās statistikas dati par sirolima koncentrāciju asinīs paraugos pēc devas lietošanas pēc 4 un 12 ārstēšanas nedēļām neliecina par būtiskām atšķirībām pieaugušajiem un pediatriskiem pacientiem vecuma grupā no 6-11 gadiem un 12-17 gadiem.

## **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

### Atkārtotas devas toksicitāte un lokālā panesamība

*Macaca fascicularis* pērtiķiem, kurus 9 mēnešus divas reizes dienā ārstēja ar 2 mg/g un 8 mg/g sirolima gelu, toksisku iedarbību novēroja vienam tēviņam, lietojot 8 mg/g gelu, un vienai mātītei, lietojot 2 mg/g gelu, pie iedarbības līmeņa, kas līdzīgs klīniskās iedarbības līmenim pēc sirolima sistēmiskas lietošanas, un iespējami nozīmīga klīniskajā lietošanā bija šāda atradne: tīflīts, kolīts un proktīts, nieru proksimālo kanāliņu epitēlija vakuolizācija, distālo kanāliņu un savācējkanāliņu dilatācija, virsnieru palielināšanās un *zona fasciculata* hipertrofija/eozinofilija, kaulu smadzeņu hipocelularitāte, aizkrūts dziedera, limfmezglu un liesas baltās pulpas atrofija, aizkuņģa dziedzera eksokrīnās daļas acinārās sistēmas un zemžokļa limfmezglu atrofija.

Pēc sistēmiskas ārstēšanas ar sirolimu konstatēja aizkuņģa dziedzera saliņu šūnu vakuolizāciju, sēklinieku kanāliņu deģenerāciju, čūlu veidošanos kuņģa un zarnu traktā, kaulu lūzumus un rumbējumu, hematopoēzi aknās un pulmonālu fosfolipidozi.

Lokālās panesamības pētījumā jūras cūciņām novēroja fotosensibilizācijai līdzīgas reakcijas.

### Mutagenitāte

Sirolimam nekonstatēja mutagēnu iedarbību *in vitro* baktēriju reversās mutācijas testos, Ķīnas kāmjū

olnīcu šūnu hromosomu aberācijas testā, peles limfomas šūnu mutāciju testā vai *in vivo* peļu mikrokodolu testā.

### Kancerogenitāte

Ilgstošos kancerogenitātes pētījumos pelēm un žurkām pēc sistēmiskas sirolima lietošanas palielinājās limfomu (peļu tēviņiem un mātītēm), hepatocelulāro adenomu un karcinomu (peļu tēviņiem) un granulocitāro leikožu (peļu mātītēm) sastopamības biežums. Pelēm palielinājās hronisku čūlainu ādas bojājumu daudzums. Izmaiņas var būt saistītas ar hronisku imūnsupresiju. Žurkām konstatēja sēklinieku intersticiālo šūnu adenomas.

Divpakāpju ādas kancerogenitātes biotestā pelēm netika konstatēta ādas veidojumu rašanās pēc ārstēšanas ar 2 mg/g vai 8 mg/g sirolima gelu, kas liecina, ka sirolima gels neveicina ādas kancerogēnēzi, lietojot pēc iniciācijas ar dimetilbenz[a]antracēnu (DMBA).

### Reproduktīvā toksicitāte

Reproduktīvās toksicitātes pētījumos sistēmiski lietojot sirolimu, tika konstatēta žurku tēviņu fertilitātes samazināšanās. 13 nedēļu ilgā pētījumā žurkām konstatēja daļēji atgriezenisku spermatozoīdu skaita samazināšanos. Pētījumā žurkām un pērtiķiem konstatēja sēklinieku svara samazināšanos un/vai histoloģiskas izmaiņas (piem., kanāliņu atrofiju un kanāliņu gigantiskās šūnas). Žurkām sirolims izraisīja embriofetālu toksicitāti, kas izpaudās kā mirstība un samazināts augļu svars (ar saistītu skeleta osifikācijas aizkavēšanos).

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

Karbomērs  
Bezūdens etilspirts  
Trolamīns  
Attīrīts ūdens

### **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

15 mēneši

Uzglabāšanas laiks pēc pirmās atvēršanas: 4 nedēļas.

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Sargāt no uguns.

### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Alumīnija tūba ar augsta blīvuma polietilēna aizdari.

Iepakojuma lielums: 1 tūba, kas satur 10 g gela.

#### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Neizlietotās zāles un zāļu lietošanai izmantotie materiāli jāiznīcina atbilstoši citotoksisko līdzekļu iznīcināšanas procedūrai, kā arī atbilstoši spēkā esošajiem tiesību aktiem par bīstamo atkritumu likvidēšanu.

#### **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

#### **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/23/1723/001

#### **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums:

#### **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI  
VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN  
EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

## **A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

MSK Pharmalogistic GmbH  
Donnersbergstraße 4  
64646 Heppenheim  
Vācija

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Recepšu zāles.

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

## INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

### ĀRĒJĀ KASTĪTE

#### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Hyftor 2 mg/g gels  
*sirolimusum*

#### 2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katrs grams gela satur 2 mg sirolima.

#### 3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: karbomērs, bezūdens etilspirts, trolamīns un attīrīts ūdens.

#### 4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Gels

10 g

#### 5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Tikai lietošanai uz ādas.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

#### 6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### 7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

#### 8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

Izmetiet tūbu 4 nedēļas pēc pirmās atvēršanas.

Atvēršanas datums:

Izmešanas datums:

#### 9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.



Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.  
Sargāt no uguns.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/23/1723/001

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Hyftor

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA IEPAKOJUMA**

**TŪBA**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Hyftor 2 mg/g gels  
*sirolimusum*  
Tikai lietošanai uz ādas.

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

Izmetiet tūbu 4 nedēļas pēc pirmās atvēršanas.

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS**

10 g

**6. CITA**

Uzglabāt ledusskapī

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

### Hyftor 2 mg/g gels *sirolimusum*

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Hyftor un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Hyftor lietošanas
3. Kā lietot Hyftor
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Hyftor
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir Hyftor un kādam nolūkam to lieto**

Hyftor satur aktīvo vielu sirolimu – tās ir zāles, kas samazina imūnsistēmas aktivitāti.

Pacientiem ar tuberozās sklerozes kompleksu ir pārmērīgi aktīva imūnsistēma regulējošā olbaltumviela m-TOR. Bloķējot m-TOR aktivitāti, Hyftor regulē šūnu augšanu un samazina angiofibromu daudzumu vai lielumu.

Hyftor ir zāles, ko lieto, lai ārstētu pieaugušos un bērnus no 6 gadu vecuma ar sejas angiofibromu, ko izraisījis tuberozās sklerozes komplekss. Tuberozās sklerozes komplekss ir reta ģenētiska slimība, kas izraisa labdabīgu audzēju augšanu dažādos ķermeņa orgānos, tai skaitā galvas smadzenēs un ādā. Daudziem pacientiem slimība izraisa sejas angiofibromas – labdabīgus veidojumus (audzējus) uz sejas ādas un gļotādām (mitrās ķermeņa virsmas, piemēram, mutes iekšpusē).

#### **2. Kas Jums jāzina pirms Hyftor lietošanas**

**Nelietojiet Hyftor šādos gadījumos:** ja Jums ir alerģija pret sirolimu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

#### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Hyftor lietošanas konsultējieties ar ārstu, ja Jums:

- ir novājināta imūnsistēma;
- smagi aknu darbības traucējumi.

Nepieļaujiet Hyftor saskari ar acīm, mutes un deguna gļotādu, vai brūcēm. To nedrīkst lietot arī uz kairinātas ādas, inficētas ādas vai citā veidā bojātas ādas.

Nejauša kontakta gadījumā gelu ieteicams nekavējoties nomazgāt nost.

Neļaujiet ar Hyftor apstrādātai ādai nokļūt tiešā saules gaismā, tas var izraisīt ādas blakusparādības. Tas attiecas gan uz dabisko, gan mākslīgo (piemēram, solārija) saules gaismu. Ārsts Jums ieteiks atbilstošas saules aizsardzības metodes, piemēram, saules aizsarglīdzekļa izmantošanu vai apģērbu ādas noseģšanai, vai galvassegas nēsāšanu.

## **Bērni**

Hyftor nav ieteicams lietot bērniem līdz 6 gadu vecumam, jo zāles nav pietiekami pētītas šajā vecuma grupā.

## **Citas zāles un Hyftor**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Neuzklājiet citas zāles uz ādas zonas, ko ārstējat ar Hyftor.

## **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Hyftor grūtniecības laikā lietot nav ieteicams, ja vien ārsts neuzskata, ka ārstēšanas ieguvumi ir lielāki par riskiem. Dati par Hyftor lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami.

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā ar Hyftor jālieto droša kontracepcijas metode.

Nav zināms, vai sirolīms izdalās cilvēka pienā pēc ārstēšanas ar Hyftor. Jums un ārstam jāpieņem lēmums pārtraukt zīdīšanu vai pārtraukt/atturēties no terapijas ar Hyftor, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas Jums.

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

## **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Nav paredzams, ka šīs zāles varētu ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

## **Hyftor satur alkoholu**

Šīs zāles satur 458 mg alkohola (etilspirta) katrā gramā. Tas var izraisīt dedzināšanas sajūtu, uzklājot uz bojātas ādas.

## **3. Kā lietot Hyftor**

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

### **Ieteicamā deva ir**

Ārsts vai farmaceits Jums parādīs, cik daudz gela lietot.

Bojājumam, kura lielums ir aptuveni 7 x 7 cm (50 cm<sup>2</sup>), ieteicams lietot aptuveni 0,5 cm izspiesta gela pavediena divas reizes dienā.

Maksimālā ieteicamā dienas deva sejai ir:

- bērniem no 6 līdz 11 gadiem – ne vairāk 1 cm izspiesta gela pavediena divas reizes dienā;
- pieaugušajiem un bērniem no 12 gadiem – ne vairāk 1,25 cm izspiesta gela pavediena divas reizes dienā.

### **Kā uzklāt gelu**

Uz skartās ādas zonas uzklājiet plānu Hyftor kārtiņu divas reizes dienā (no rīta un vakarā), un viegli iemasējiet. Uzklāšana jāveic vienu reizi no rīta un vienu reizi vakarā pirms gulētiešanas. Uzklājiet tikai uz angiofibromas skartajām ādas zonām. Pēc Hyftor uzklāšanas nepārklājiet skarto ādu.

Pirms gela lietošanas un pēc tās rūpīgi nomazgājiet rokas, lai izvairītos ne nejaušas gela izplatīšanas vai norīšanas.

### **Lietošanas ilgums**

Ārsts Jums pastāstīs, cik ilgi Jums jālieto Hyftor.

### **Ja esat lietojis Hyftor vairāk nekā noteikts**

Hyftor uzklāj uz ādas un tas ļoti nelielā daudzumā uzsūcas organismā. Šī iemesla dēļ pārdozēšana ir mazticama.

Ja uz bojājuma uzklājat pārāk daudz gela, uzmanīgi noslaukiet lieko gelu ar papīra dvieli un izmetiet dvieli.

Ja Jūs vai kāds cits nejauši norij gelu, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

### **Ja esat aizmirsis lietot Hyftor**

Ja esat aizmirsis lietot zāles no rīta, uzklājiet gelu tūlīt pēc atceršanās pirms tās pašas dienas vakariņām. Ja esat jau paēdis vakariņas, tajā dienā uzklājiet Hyftor tikai pirms gulētiešanas. Ja esat aizmirsis uzklāt zāles pirms gulētiešanas, izlaidiet šo devu. Nelietojiet vairāk gela, lai aizvietotu aizmirsto devu.

### **Ja pārtraucat lietot Hyftor**

Ārsts Jums pastāstīs, cik ilgi Jums jālieto Hyftor un kad drīkstat pārtraukt ārstēšanu. Nepārtrauciet to lietot, nekonsultējoties ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

**Ļoti bieži** (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- sausa āda;
- niezoša āda;
- akne;
- kairinājums uzklāšanas vietā, piemēram, apsārtums, dedzināšana, durstīšana, nieze, pietūkums un/vai nejutīgums.

**Bieži** (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- asiņošana uzklāšanas vietā;
- neparasta sajūta, tai skaitā uzklāšanas vietā, piemēram, nejutīgums, durstīšana, tirpšana un nieze;
- pietūkums uzklāšanas vietā;
- ekzēma, kurai raksturīgas izmaiņas, kas rodas neparasti sausai, apsārtušai, niezošai un saplaisājušai ādai;
- ādas cista (cista, kas satur cietus audus vai struktūras, piemēram, matus);
- izsitumi, niezoši izsitumi;
- ādas lobīšanās;
- ādas kairinājums;
- apsārtums;
- ādas asiņošana;
- dermatīts (ādas iekaisums), tostarp kontaktdermatīts (ādas iekaisums pēc saskares ar zālēm), aknei līdzīgs dermatīts (ādas iekaisums ar nelieliem, aknei līdzīgiem izsitumiem), seborejiskais dermatīts (ādas slimība, kas skar galvu, ar zvīņainu un apsārtušu ādu), saules dermatīts (ādas iekaisums pēc ādas saskares ar saules gaismu);
- sausa, cieta un zvīņaina āda;
- nātrenes tipa izsitumi;
- mezglīņi;
- augoņi;
- *tinea versicolour* (ādas sēnīšu infekcija);
- mutēs gļotādas iekaisums;
- paaugstināts jutīgums pret gaismu;
- acs plakstiņa apsārtums;

- sarkana acs;
- acs kairinājums;
- konjunktivīts (acs apsārtums un diskomforta sajūta acī);
- matu folikulu iekaisums;
- tādas sajūtas, kā nejutīgums, tirpšana un durstīšana;
- diskomforta sajūta degunā.

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt Hyftor**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un tūbas pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).

Uzglabāt oriģinālā tūbā, lai pasargātu no gaismas.

Sargāt no uguns.

Izmetiet tūbu un jebkādas gela atliekas 4 nedēļas pēc atvēršanas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko Hyftor satur**

- Aktīvā viela ir sirolims. Katrs grams gela satur 2 mg sirolima
- Citas sastāvdaļas ir karbomērs, bezūdens etilspirts, trolamīns un attīrīts ūdens (skatīt 2. punktu “Hyftor satur alkoholu”).

### **Hyftor ārējais izskats un iepakojums**

Hyftor ir caurspīdīgs, bezkrāsains gels. Tas tiek piegādāts alumīnija tūbā, kas satur 10 g gela.

Iepakojuma lielums: 1 tūba

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

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

### **Ražotājs**

MSK Pharmalogistic GmbH  
Donnersbergstraße 4  
64646 Heppenheim  
Vācija

### **Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.