

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Hyftor 2 mg/g gel

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert gram gel inneholder 2 mg sirolimus.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hvert gram gel inneholder 458 mg etanol.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Gel

Fargeløs, gjennomsiktig gel.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Hyftor er indikert for behandlingen av facial angiofibrom forbundet med tuberøs sklerose-kompleks hos voksne og pediatriske pasienter i alderen 6 år og eldre.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Dette legemidlet skal påføres på det rammede området to ganger daglig (om morgenen og ved leggetid). Påføringen skal begrenses til hudområder med angiofibrom.

En dose med 125 mg gel (eller 0,5 cm gel, tilsvarende 0,25 mg sirolimus) skal administreres per 50 cm² lesjon i ansiktet.

Maksimal anbefalt daglig ansiktsdose er:

- Pasienter i alderen 6 til 11 år skal påføre inntil 600 mg gel (1,2 mg sirolimus), tilsvarende cirka 2 cm stripe gel per dag.
- Pasienter i alderen ≥ 12 år skal påføre inntil 800 mg gel (1,6 mg sirolimus), tilsvarende cirka 2,5 cm stripe gel per dag.

Dosen skal deles likt for to administrasjoner.

Glemt dose

Hvis den første dosen glemmes om morgenen, skal påføringen foretas umiddelbart når du blir klar over dette under forutsetningen at dette er før aftensmat samme dag. Ellers skal bare påføringen om kvelden administreres den dagen. Hvis det var påføringen om kvelden som ble glemt, skal ikke denne tas på et senere tidspunkt.

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen dosejustering kreves hos eldre pasienter (≥ 65 år) (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen formelle studier er utført hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Men det er ikke nødvendig med dosejustering i denne populasjonen ettersom systemisk eksponering for sirolimus er lav hos personer som tar Hyftor.

Nedsatt leverfunksjon

Ingen formelle studier er utført på pasienter med nedsatt leverfunksjon. Men det er ikke nødvendig med dosejustering i denne populasjonen ettersom systemisk eksponering for sirolimus er lav hos personer som tar Hyftor (se pkt. 4.4).

Pediatrik populasjon

Doseringen er den samme hos voksne og barn i alderen 12 år og eldre (inntil totalt 800 mg gel per dag).

Den maksimale dosen for pasienter i alderen 6 til 11 år er totalt 600 mg gel per dag.

Sikkerhet og effekt av Hyftor hos barn under 6 år er ikke fastslått. For tiden tilgjengelige data er listet opp i pkt. 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Administrasjonsmåte

Kun bruk på hud.

Påføring skal begrenses til områder med faciale angiofibromlesjoner (se pkt. 4.4).

Et tynt lag gel skal administreres på den rammede huden, og gnis forsiktig inn.

Påføringsstedet må ikke okkluderes.

Gelen må ikke påføres rundt øynene og på øyenlokkene (se pkt. 4.4).

I tilfelle behandlingen ikke gir noen effekt, skal administrasjon av Hyftor seponeres etter 12 uker.

Vask hender grundig før og etter administrasjon av gel for å sikre at ingen gel blir værende på hendene og som da kan svelges utilsiktet eller utløse eksponering for sirolimus på andre deler av kroppen eller hos andre personer.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Immunsupprimerte pasienter

Selv om systemisk eksponering er mye lavere etter topologisk behandling med Hyftor enn etter systemisk behandling med sirolimus, skal gelen ikke brukes hos immunsupprimerte voksne og barn som et forebyggende tiltak.

Slimhinnene og skadet hud

Hyftor skal ikke brukes på sår, irritert hud eller hud med klinisk bekreftet diagnose av infeksjon samt hos pasienter med kjente defekter av hudbarrieren.

Kontakt med øyne eller slimhinner (munn, nese) skal unngås. Derfor må ikke gelen påføres rundt øynene og på øyenlokkene.

Fotosensitivitet

Fotosensitivitetsreaksjoner er blitt observert hos pasienter behandlet med Hyftor (se pkt. 4.8 og 5.3). Derfor skal pasienter unngå eksponering for naturlig eller kunstig sollys under behandlingsperioden. Leger skal råde pasientene om riktige metoder for å beskytte seg mot sol, f.eks. minimering av tiden du oppholder deg i solen, bruk av solkrem og tildekning av huden med egnede klær/hodeplagg.

Hudkreft

Hudkreft er blitt observert etter langtidsbehandling med oral sirolimus i prekliniske studier (se pkt. 5.3) og hos pasienter behandlet systematisk for immunsuppresjon. Selv om systemisk eksponering er mye lavere under behandling med sirolimusgel enn med systematisk administrert sirolimus, skal pasientene minimere eller unngå eksponering for naturlig eller kunstig sollys under behandlingen ved bruk av de samme tiltakene som nevnt ovenfor for å forebygge fotosensitivitet.

Lymfoproliferative sykdommer

Lymfoproliferative sykdommer sekundære til kronisk systemisk bruk av immunsuppressive midler har blitt rapportert hos pasienter.

Alvorlig nedsatt leverfunksjon

Sirolimus skilles ut i lever, og blodkonsentrasjoner er lave etter topologisk administrasjon. Som et forebyggende tiltak hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, skal behandling seponeres i tilfelle det observeres mulige systemiske bivirkninger.

Hyperlipidemi

Økte serumnivåer av kolesterol eller triglyserider er blitt observert under behandling med sirolimus, spesielt etter oral administrasjon. Pasienter med etablert hyperlipidemi skal regelmessig overvåke lipidnivåer i blodet under behandlingen med sirolimusgel.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Etanol

Dette legemidlet inneholder 458 mg etanol i hvert gram. Det kan forårsake en brennende følelse på skadet hud.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført.

Sirolimus er omfattende metabolisert av isoenzymet CYP3A4, og er et substrat for «multidrug efflukspumpen» P-glykoprotein (P-gp). I tillegg har sirolimus vist seg å hemme humant mikrosomalt cytokrom P450 CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP3A4/5 i lever *in vitro*. I lys av den lave systemiske eksponeringen etter topologisk administrasjon er det ikke forventet at klinisk relevante interaksjoner vil oppstå, men Hyftor skal brukes med forsiktighet hos pasienter som tar andre legemidler samtidig. Potensielle bivirkninger skal monitoreres, og hvis de observeres skal behandlingen seponeres.

Med unntak av solkrem skal ingen andre topologiske behandlinger brukes på de faciale angiofibromlesjonene mens behandlingen pågår.

Vaksinasjon

Under behandling med Hyftor kan vaksiner være mindre effektive. Vaksinasjon med levende vaksiner

bør unngås under behandling.

Orale prevensjonsmidler

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført med Hyftor og orale prevensjonsmidler. Lav systemisk eksponering til sirolimus under topologisk behandling med Hyftor gjør farmakokinetiske legemiddelinteraksjoner usannsynlige. Muligheten for endringer i farmakokinetikken som kanskje påvirker effektiviteten til oralt prevensjonsmiddel under langtidsbehandling med Hyftor kan ikke utelukkes helt. Av denne grunn skal pasientene rådes til å bruke ikke-hormonelle prevensjonsmetoder under behandlingen.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av Hyftor hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksiske effekter etter systemisk administrasjon (se pkt. 5.3). Hyftor skal ikke brukes under graviditet med mindre den kliniske tilstanden til kvinnen krever behandling med sirolimus.

Amming

Tilgjengelige farmakokinetiske data for rotter har vist utskillelse av systemisk administrert sirolimus i melk. Det er ukjent om sirolimus blir skilt ut i morsmelk hos mennesker, selv om kliniske data har vist at systemisk eksponering er lav etter administrasjon av Hyftor.

Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med Hyftor skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Det har blitt observert svekket spermiefunksjon blant noen pasienter behandlet systemisk med sirolimus. Disse effektene var reversible ved seponering av systemisk sirolimusbehandling i de fleste tilfellene.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Hyftor har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De vanligst rapporterte bivirkningene var hendelser med hudirritasjon, inkludert irritasjon på påføringsstedet (34,7 %), tørr hud (33,7 %), akne (19,4 %) og kløe (11,2 %). Disse hendelsene var generelt milde eller moderate i intensitet, ikke alvorlige og førte ikke til seponering av behandlingen.

Bivirkningstabell

Bivirkninger rapportert fra de kliniske studiene er listet opp i tabell 1 etter organclassesystem og hyppighet med følgende inndeling: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1: Bivirkninger

Organsystemklasse	Svært vanlige	Vanlige
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Konjunktivitt Follikulitt Furunkel Tinea versicolor
Øyesykdommer		Øyeirritasjon Erytem på øyelokket Okulær hyperemi
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Ubehag i nesen
Gastrointestinale sykdommer		Stomatitt
Hud- og underhudssykdommer	Tørr hud Kløe Akne	Asteatose Dermatitt Kontaktdermatitt Akneiform dermatitt Hudcyste Eksem Palpell Fotosensitivitet reaksjon Kløende utslett Seboreisk eksem Soleksem Elveblest Xeroderma Erytem Utslett Hudavflassing Hudirritasjon Hudblødning
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Irritasjon på påføringsstedet	Blødning på påføringsstedet Parestesi på påføringsstedet Hevelse på påføringsstedet
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer		Hudavskrapning

Beskrivelse av utvalgte bivirkningerIrritasjon på påføringsstedet

Irritasjon på påføringsstedet av mild eller moderat intensitet forekom hos 34,7 % av pasientene behandlet med sirolimusgel i kliniske studier. Irritasjon på påføringsstedet krevde ikke seponering av behandlingen med legemidlet.

Tørr hud

Tørr hud av mild eller moderat intensitet forekom hos 33,7 % av pasientene behandlet med sirolimusgel i kliniske studier. Tørr hud krevde ikke seponering av behandlingen med legemidlet.

Akne

Akne ble rapportert hos 19,4 % av alle pasientene behandlet med sirolimusgel i kliniske studier. Akne var av mild eller moderat intensitet. Ingen alvorlig akne ble rapportert. Akne/akneiform dermatitt krevde ikke seponering av behandlingen med legemidlet.

Kløe

Kløe av mild eller moderat intensitet forekom hos 11,2 % av pasientene behandlet med sirolimusgel i kliniske studier. Kløe krevde ikke seponering av behandlingen med legemidlet.

Pediatrik populasjon

I klinisk utvikling ble ingen forskjell sett med hensyn til sikkerheten mellom pediatriske pasienter i alderen 6 år og eldre og voksne pasienter inkludert i en fase III-studie som inkluderte 27 pasienter \leq 18 år (Hyftor: n = 13) og en langtidsstudie som inkluderte 50 pasienter \leq 18 år (Hyftor: alle).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Hvis det forekommer utilsiktet svelging, kan generelle støttetiltak være egnet. På grunn av dårlig vannoppløselighet og høy erytrocytt- og plasmaproteinbinding vil sirolimus ikke kunne dialyseres i en betydelig grad.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressive midler, selektive immunsuppressive midler, ATC-kode: ennå ikke tildelt

Virkningsmekanisme

Man kjenner ikke helt den nøyaktige virkningsmekanismen av sirolimus i behandlingen av angiofibrom i det tuberøse sklerose-komplekset.

Generelt hemmer sirolimus aktivering av mTOR, som er en serin-/treonin-proteinkinase som hører til fosfatidylinositol-3-kinase (PI3K)-relaterte kinasefamilie, og regulerer cellestoffskiftet, vekst og proliferasjon. I celler binder sirolimus seg til immunofilin, FK-bindende protein-12 (FKBP-12), for å generere et immunsuppressivt kompleks. Dette komplekset binder seg til og hemmer aktiveringen av mTOR.

Klinisk effekt og sikkerhet

Sirolimusgel ble evaluert i en fase III-, randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert studie (NPC-12G-1).

I denne studien var alderen til de registrerte pasientene \geq 6 år med en diagnose av tuberøs sklerose-kompleks med \geq 3 faciale, røde angiofibromlesjoner (AF) \geq 2 mm i diameter og som ikke før hadde fått laserterapi eller kirurgi. Pasienter med kliniske resultater slik som erosjon, sår og erupsjon på eller rundt lesjonen med angiofibrom og som kunne påvirke vurderingen av sikkerhet og effektivitet, ble ekskludert.

Sirolimusgel (eller matchende placebo) ble påført faciale AF-lesjoner to ganger daglig i 12 uker med en Hyftor-gelmengde på 125 mg (tilsvarende 0,25 mg sirolimus) per 50 cm² rammet hudområde. Ingen andre legemidler med forventet behandlingseffekt på AF knyttet til tuberøs sklerose-kompleks

ble tillatt.

Totalt 62 pasienter ble inkludert (30 i sirolimusgel-gruppen og 32 i placebogruppen). Gjennomsnittlig alder var 21,6 år i sirolimusgel-gruppen og 23,3 år i placebogruppen, og pediatriske pasienter utgjorde 44 % av den totale studiepopulasjonen.

Resultatene av studien viste en statistisk signifikant økning i kompositt AF-bedring (definert som samtidig bedring i AF-størrelse og AF-rødhet) etter 12 uker med sirolimusgelbehandling, sammenlignet med placebobehandling basert på evalueringen av en uavhengig gjennomgangskomite (IRC). Responsraten, definert som pasienter med bedring eller betydelig bedring, var 60 % med sirolimusgel versus 0 % med placebo (se tabell 2).

Tabell 2: Effektivitetsresultater i studie NPC-12G-1: Kompositt AF-bedring av IRC i uke 12

	Sirolimusgel	Placebo
Pasienter, n (%)	30 (100,0)	32 (100,0)
Betydelig bedret	5 (16,7)	0
Bedret	13 (43,3)	0
Litt bedret	11 (36,7)	5 (15,6)
Ingen endring	1 (3,3)	26 (81,3)
Litt forverret	0	0
Forverret	0	0
Ikke vurdert	0	1 (3,1)
p-verdi (Wilcoxons Rang Sum-test)		< 0,001

Endring i AF-størrelse i uke 12 sammenlignet med baseline var betydelig bedret eller bedret i 60 % (95 % konfidensintervall (CI): 41 %-77 %) av pasientene som fikk sirolimusgel vs. 3 % (95 % CI: 0 %-11 %) av pasientene som fikk placebo. Endring i AF-rødhet i uke 12 sammenlignet med baseline (av IRC) var betydelig bedret eller bedret i 40 % (95 % CI: 23 %-59 %) av pasientene som fikk sirolimusgel vs. 0 % (95 % CI: 0 %-11 %) av pasientene som fikk placebo. Tabell 3 oppsummerer effektiviteten i forskjellige aldersgrupper.

Tabell 3: Effektivitetsresultater i studie NPC-12G-1: Kompositt AF-bedring av IRC i uke 12, stratifisert etter alder. Fremstilte data viste resultatet "betydelig bedret" og "bedret".

	Sirolimusgel	Placebo	p-verdi*
6 til 11 år	5/6 (83,3 %)	0/6 (0,0 %)	0,004
12 til 17 år	6/7 (85,7 %)	0/6 (0,0 %)	0,010
≥ 18 år	7/17 (41,2 %)	0/20 (0,0 %)	0,000

* Wilcoxon 2-prøvetest

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

I fase III-studien av pasienter behandlet for angiofibrom hadde 70 % av pasientene målbare plasmakonsentrasjoner av sirolimus etter 12 uker med behandling (område 0,11–0,50 ng/ml). Blodprøver ble tatt i den 52-ukers lange studien ved forhåndsdefinerte tidspunkter, og maksimal konsentrasjon av sirolimus målt når som helst hos voksne pasienter var 3,27 ng/ml og maksimal konsentrasjon av sirolimus målt når som helst hos pediatriske pasienter var 1,80 ng/ml.

Distribusjon

For systematisk administrert sirolimus var halveringstid hos stabile nyrepasienter 62 ± 16 timer etter flere orale doser.

Forholdet mellom blod til plasma på 36 tyder på at sirolimus er bredt delt i formede blodelementer.

Biotransformasjon

Sirolimus er et substrat for både cytokrom CYP3A4 og P-gp. Sirolimus er omfattende metabolisert av O-demetylasjon og/eller hydroksylasjon. Syv større metabolitter, inkludert hydroksyl, demetyl og hydroksydemetyl, er identifiserbare i fullblod. Sirolimus er hovedkomponenten i humant fullblod, og bidrar til mer enn 90 % av immunsuppresjonsaktiviteten.

Eliminasjon

Utskillelse av sirolimus er hovedsakelig via lever-/avføringsruten. Etter en enkel oral dose av [¹⁴C]-sirolimus hos friske frivillige ble den største mengden (91,1 %) av radioaktivitet gjenfunnet i avføringen, og bare en mindre mengde (2,2 %) ble skilt ut i urin.

Spesielle populasjoner

Eldre

Det finnes ingen farmakokinetiske data tilgjengelig etter administrasjon av sirolimusgel til pasienter i alderen 65 år og eldre ettersom studier utført med sirolimusgel ikke inkluderte pasienter i denne alderen (se pkt. 4.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetiske data fra pasienter med nedsatt nyrefunksjon er ikke tilgjengelige.

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetiske data fra pasienter med nedsatt leverfunksjon er ikke tilgjengelige.

Pediatrik populasjon

Deskriptiv statistikk av blodkonsentrasjoner av sirolimus viste ingen relevante forskjeller i etter-dose-prøvene tatt etter 4 og 12 uker med behandling av voksne og pediatrike pasienter i alderen 6 til 11 år og 12 til 17 år.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Gjentatt dosetoksisitet og lokal toleranse

Hos cynomolgusaper behandlet to ganger daglig med 2 mg/g og 8 mg/g sirolimusgel i 9 måneder ble toksiske effekter observert hos én hannape ved 8 mg/g gel og én hunnape ved 2 mg/g gel ved eksponeringsnivåer liknende kliniske eksponeringsnivåer etter systemisk administrasjon av sirolimus og med mulig relevans for klinisk bruk, som følger: tyflitt, kolitt og rektitt, vakulasjon av proksimal tubulær nyreepitel, dilatasjon av de distale tubuli og samlekanaler, forlengelse av binyrene og hypertrofi/eosinofili av zona fasciculata, hypocellularitet av beinmargen, atrofi i tymus, lymfeknuter og hvit pulpa i milten, acinær atrofi av eksokrin pankreas og underkjevekjertel.

Etter systemisk behandling med sirolimus ble pankreatisk celleøyvakulasjon, tubulær degenerasjon i testikler, gastrointestinal sår dannelse, beinfrakturer og kallus, hematopoiese i lever og pulmonal fosfolipidose.

Fotosensitivitetslignende reaksjoner ble observert i lokale toleransestudier av marsvin.

Mutagenitet

Sirolimus var ikke mutagent i *in vitro*-testene av bakteriell reversmutasjon, kromosomavvikstesten i ovarieceller fra kinesisk hamster, muselymfomtesten eller *in vivo*-musemikronukleustesten.

Karsinogenitet

Karsinogenisitetstudier utført over lang tid av mus og rotter med bruk av systemisk administrasjon av sirolimus viste økt forekomst av lymfomer (hann- og hunnmus), hepatocellulære adenomer og karsinomer (hannmus) og kjertelleukemi (hunnmus). Hos mus økte kroniske ulcerøse hudlesjoner. Disse endringene kan være knyttet til kronisk immunsuppresjon. Hos rotter ble testikulære interstitielle celleadenomer observert.

En 2-trinns biostudie av hudens karsinogenitet hos mus viste ingen utvikling av hudmasser etter behandling med 2 mg/g eller 8 mg/g sirolimusgel, noe som tyder på at sirolimusgel ikke fremmer hudkarsinogenese ved administrasjon etter start med dimetylbenz[a]antracen (DMBA).

Reproduksjonstoksistet

I studier av reproduksjonstoksistet med bruk av systemisk administrasjon av sirolimus ble redusert fertilitet hos hannrotter observert. Delvis reversible reduksjoner i antall sædceller ble rapportert i en 13-ukers rottestudie. Reduksjon i testikkelvekt og/eller histologiske lesjoner (f.eks. tubulær atrofi og tubulære kjempeceller) ble observert hos rotter i en apestudie. Hos rotter forårsaket sirolimus embryo-/fostertoksistet som manifesterte seg som dødelig og reduserte fostervekt (med tilknyttede forsinkelser i skjelettossifikasjon).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Karbomerer
Etanol, vannfri
Trietanolamin
Vann, rensset

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

15 måneder

Holdbarhet etter første åpning (anbrudd): 4 uker.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Må ikke eksponeres for brann.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Aluminiumtube med høydensitets polyetylenlukking.

Pakningsstørrelse: 1 tube inneholder 10 g gel.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt materialene brukt til administrasjon av dette bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav for destruering av cytotoxisk middel og i overensstemmelse med gjeldende bestemmelser for destruering av farlig avfall.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/23/1723/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse:

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER
OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

MSK Pharmalogistic GmbH
Donnersbergstraße 4
64646 Heppenheim
Tyskland

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTRE EMBALLASJE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Hyftor 2 mg/g gel
sirolimus

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert gram gel inneholder 2 mg sirolimus.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Karbomerer, vannfri etanol, trietanolamin og renset vann.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Gel
10 g

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Kun bruk på hud.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

Kast tuben 4 uker etter første åpning.

Åpnet dato:
Destrueres dato:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.
Må ikke eksponeres for brann.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Plusultra pharma GmbH
Fritz-Vomfelde-Straße. 36
40547 Düsseldorf
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/23/1723/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Hyftor

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ EMBALLASJER

TUBE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Hyftor 2 mg/g gel
sirolimus
Kun bruk på hud.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP

Kast tuben 4 uker etter første åpning.

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT

10 g

6. ANNET

Oppbevares i kjøleskap.

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Hyftor 2 mg/g gel sirolimus

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Hyftor er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Hyftor
3. Hvordan du bruker Hyftor
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Hyftor
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Hyftor er og hva det brukes mot

Hyftor inneholder virkestoffet sirolimus, som er et legemiddel som reduserer aktiviteten til immunsystemet.

Hos pasienter med tuberøs sklerose-kompleks er et protein som regulerer immunsystemet, m-TOR, overaktivt. Ved å blokkere aktiviteten til m-TOR regulerer Hyftor cellevekst og reduserer antall eller størrelsen av angiofibromene.

Hyftor er et legemiddel brukt til å behandle voksne og barn i alderen fra 6 år med angiofibrom på ansiktet som et resultat av tuberøst sklerose-kompleks. Tuberøst sklerose-kompleks er en sjelden genetisk sykdom som forårsaker godartede tumorer for å vokse i ulike organer i kroppen, inkludert hjernen og huden. Sykdommen gir faciale angiofibromer, godartede lesjoner (vekster) på huden og slimhinnene (fuktige kroppsoverflater, slik som innsiden av munnen) i ansiktet hos mange pasienter.

2. Hva du må vite før du bruker Hyftor

Bruk ikke Hyftor dersom du er allergisk overfor sirolimus eller noen av de andre innholdstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du bruker Hyftor hvis du har:

- et svekket immunsystem
- alvorlig redusert leverfunksjon

Unngå at Hyftor kommer i kontakt med øyne, innsiden av munnen og nesen eller sår. På samme måte skal det ikke brukes på irritert hud eller hud som er infisert eller skadet på andre måter.

I tilfelle utilsiktet kontakt anbefales det straks å vaske gelen av.

Unngå eksponering av hud behandlet med Hyftor for direkte sollys ettersom det kan forårsake bivirkninger på huden. Dette inkluderer både naturlig og kunstig sollys (for eksempel i solarier). Legen vil informere deg om egnet solbeskyttelse slik som f.eks. bruk av solkrem og klær til å dekke huden eller bruk av hodeplagg.

Barn

Hyftor er ikke anbefalt til barn under 6 år ettersom produktet ikke har blitt tilstrekkelig studert i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Hyftor

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Påfør ikke andre legemidler på hudområdet behandlet med Hyftor.

Graviditet og amming

Hyftor anbefales ikke under graviditet med mindre legen tror at fordelene ved behandlingen er større enn risikoen. Det foreligger ingen opplysninger om bruken av Hyftor hos gravide kvinner. Fertile kvinner skal bruke sikker prevensjon under behandling med Hyftor.

Det er ikke kjent hvorvidt sirolimus utskilles i morsmelk etter behandling med Hyftor. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må du og legen ta en beslutning om ammingen skal opphøre eller om å seponere/avstå fra Hyftor.

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Kjøring og bruk av maskiner

Dette legemidlet forventes ikke å påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Hyftor inneholder alkohol

Dette legemidlet inneholder 458 mg alkohol (etanol) i hver gram. Det kan forårsake en brennefølelse på ødelagt hud.

3. Hvordan du bruker Hyftor

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen er

Legen eller apoteket vil vise deg hvor mye gel du skal bruke.

Cirka 0,5 cm stripe gel to ganger daglig anbefales for en lesjon på cirka 7 ganger 7 cm (50 cm²).

Maksimal anbefalt dose på ansiktet er:

- Barn fra 6 til 11 år: ikke mer enn 1 cm stripe gel to ganger daglig
- Voksne og barn fra 12 år: ikke mer enn 1,25 cm stripe gel to ganger daglig

Slik bruker gelen

Påfør et tynt lag Hyftor to ganger daglig (morgen og kveld) på det rammede hudområdet, og gni det forsiktig inn. Påføringen skal gjøres én gang om morgenen og én gang om kvelden før du legger deg. Begrens bruken på hudområder rammet av angiofibrom. Dekk ikke til den rammede huden etter påføring av Hyftor.

Vask hendene grundig før og umiddelbart etter bruken av gelen for å unngå eventuell utilsiktet spredning eller svelging.

Bruksvarighet

Legen vil fortelle deg hvor lenge du skal bruke Hyftor.

Dersom du tar for mye av Hyftor

Hyftor påføres huden, og absorpsjon i kroppen er minimal. Dette gjør en overdose svært usannsynlig. Hvis du påfører for mye gel på en lesjon, tørk forsiktig av overskytende gel med et kjøkkenpapir og kast kjøkkenpapiret.

Hvis du eller noen andre svelger utilsiktet gel, kontakt legen umiddelbart.

Dersom du har glemt å ta Hyftor

Hvis du glemmer å ta legemidlet om morgenen, påfør gelen så snart du husker det, umiddelbart før måltidet om kvelden sammen dag. Etter kveldsmåltidet skal bare Hyftor administreres ved sengetid den dagen. Hvis du glemmer å bruke legemidlet ved sengetid, hopp over den dosen. Du må ikke påføre mer gel for å kompensere for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Hyftor

Legen vil fortelle deg hvor lenge du skal bruke Hyftor og når du kan stoppe behandlingen. Ikke avbryt behandlingen uten å ha konsultert legen om det først.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Svært vanlige (kan påvirke mer enn 1 av 10 personer)

- tørr hud
- kløende hud
- akne
- irritasjon på påføringsstedet slik som rødming, stikkende brennefølelse, kløe, hevelse og/eller nummenhet

Vanlige (kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer)

- blødning på påføringsstedet
- unormal følelse, inkludert på påføringsstedet slik som nummenhet, stikkende, kriblende følelse og kløe
- hevelse på påføringsstedet
- eksem kjennetegnet på endringer som forekommer når huden blir unormalt tørr, rød, kløende og sprukket
- hudcyste (en cyste som inneholder fast vev eller strukturer slik som hår)
- utslett, kløende utslett
- avskalling av huden
- hudirritasjon
- rødming
- blødning i huden
- dermatitt (hudbetennelse), inkludert kontaktdermatitt (betennelse av huden etter kontakt med legemidlet), akneiform dermatitt (betennelse av huden med små akneliknende kuler), seboreisk eksem (hudtilstand som rammer hodet med skjellet og rød hud), soleksem (betennelse av huden etter eksponering for sollys)
- tørr, hard og skjellet hud
- elveblest
- knuter
- byller
- tinea versicolor (en sopphudinfeksjon)
- betennelse på innsiden av munnen
- økt sensitivitet overfor lys
- rødhet på øyelokkene
- rød øyne

- øyeirritasjon
- konjunktivitt (rødhet og ubehag i øyet)
- betennelse i hårfolliklene
- følelse av nummenhet, kriblende, prikkende og stikkende følelse
- ubehag i nesen

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V**. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Hyftor

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og på tuben etter EXP.

Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Oppbevares i originaltuben for å beskytte mot lys.

Må ikke eksponeres for brann.

Kast tuben og gjenværende gel 4 uker etter åpning.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Hyftor

- Virkestoff er sirolimus. Hvert gram gel inneholder 2 mg sirolimus.
- Andre innholdsstoffer er karbomerer, vannfri etanol, trietanolamin og rensset vann (se avsnitt 2, «Hyftor inneholder alkohol»).

Hvordan Hyftor ser ut og innholdet i pakningen

Hyftor er en gjennomsiktig, fargeløs gel. Den leveres i en aluminiumtube som inneholder 10 g gel.

Pakningsstørrelse: 1 tube

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

MSK Pharmalogistic GmbH
Donnersbergstraße 4
64646 Heppenheim
Tyskland

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.