

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Hyftor 2 mg/g gel

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare gram de gel conține sirolimus 2 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare gram de gel conține etanol 458 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Gel

Gel transparent, incolor.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Hyftor este indicat pentru tratamentul angiofibromului facial asociat cu complexul sclerozei tuberoase la pacienți adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 6 ani și peste.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Acest medicament trebuie aplicat pe zona afectată de două ori pe zi (dimineața și seara la culcare). Aplicarea se va limita la zonele cutanate afectate de angiofibrom.

Se va administra o doză de 125 mg de gel (sau 0,5 cm de gel, echivalentul a 0,25 mg de sirolimus) per 50 cm² de leziune facială.

Doza zilnică maximă recomandată la nivelul feței:

- Pacienții cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani trebuie să aplice maximum 600 mg gel (1,2 mg sirolimus), echivalând cu o bandă de gel de aproximativ 2 cm lungime pe zi.
- Pacienții cu vârsta \geq 12 ani trebuie să aplice maximum 800 mg gel (1,6 mg sirolimus), echivalând cu o bandă de gel de aproximativ 2,5 cm lungime pe zi.

Doza trebuie împărțită în mod egal pentru două administrări.

Doză omisă

Dacă prima doză a fost omisă de dimineață, aceasta trebuie aplicată imediat, de îndată ce se constată omiterea, cu condiția ca momentul aplicării să fie anterior orei cinei din aceeași zi. În caz contrar, în ziua respectivă se va aplica numai doza de seară. Dacă s-a omis aplicarea dozei de seară, aceasta nu trebuie administrată mai târziu.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară o ajustare a dozei la pacienții vârstnici (≥ 65 ani) (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu au fost efectuate studii specifice la pacienți cu insuficiență renală. Totuși, nu este necesară ajustarea dozei la această grupă de pacienți, deoarece expunerea sistemică la sirolimus este scăzută la persoanele care utilizează Hyftor.

Insuficiență hepatică

Nu au fost efectuate studii specifice la pacienți cu insuficiență hepatică. Totuși, nu este necesară ajustarea dozei la această grupă de pacienți, deoarece expunerea sistemică la sirolimus este scăzută la persoanele care utilizează Hyftor (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Doza este aceeași pentru adulți și copii cu vârsta de 12 ani și peste (până la 800 mg de gel în total pe zi).

Doza maximă pentru pacienții cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani este de 600 mg de gel în total pe zi. Siguranța și eficacitatea Hyftor la copii cu vârsta mai mică de 6 ani nu au fost stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Mod de administrare

Exclusiv pentru administrare cutanată.

Aplicarea se va limita la zonele care prezintă leziuni de angiofibrom facial (vezi pct. 4.4).

Se aplică un strat subțire de gel pe pielea afectată și se masează ușor, până la absorbție.

Zona de aplicare nu trebuie acoperită cu pansament ocluziv.

Gelul nu trebuie aplicat în zona perioculară și palpebrală (vezi pct. 4.4).

Dacă nu se observă ameliorări în urma tratamentului, administrarea de Hyftor trebuie întreruptă după 12 săptămâni.

Mâinile trebuie spălate cu grijă înainte și după administrarea gelului, pentru a avea siguranța că nu rămân reziduuri de gel pe mâini care să poată fi înghițite accidental sau care să determine o expunere la sirolimus a altor părți ale corpului sau a altor persoane.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pacienții imunosupresați

Cu toate că expunerea sistemică este mult mai redusă în urma tratamentului topic cu Hyftor decât după tratamentul sistemic cu sirolimus, ca măsură de precauție, gelul nu trebuie utilizat la adulții și copiii imunocompromiși.

Membranele mucoase și pielea cu leziuni

Hyftor nu trebuie utilizat pe plăgi, piele iritată sau piele cu diagnostic de infecție confirmat clinic, și nici la pacienții cu defecte cunoscute ale barierei cutanate.

Contactul cu ochii sau membranele mucoase (gură, nas) trebuie evitat. Prin urmare, gelul nu trebuie aplicat în zona perioculară și palpebrală.

Fotosensibilitate

La pacienții tratați cu Hyftor s-au observat reacții de fotosensibilitate (vezi pct. 4.8 și 5.3). Prin urmare, în perioada tratamentului pacienții trebuie să evite expunerea la lumina solară, naturală sau artificială. Medicii trebuie să instruiască pacienții cu privire la metodele adecvate de protecție împotriva radiației solare, cum sunt reducerea la minimum a timpului de expunere la soare, utilizarea produselor de protecție solară și acoperirea pielii cu îmbrăcăminte și/sau articole de acoperit capul corespunzătoare.

Cancer cutanat

S-au observat cazuri de cancer cutanat după tratamentul de lungă durată cu sirolimus administrat pe cale orală în cadrul studiilor preclinice (vezi pct. 5.3) și la pacienții cărora li s-a administrat tratament sistemic pentru imunosupresie. Cu toate că expunerea sistemică este mult mai mică în timpul tratamentului cu sirolimus gel decât în cazul administrării sistemice de sirolimus, pacienții trebuie să reducă la minimum sau să evite expunerea la lumina solară naturală sau artificială pe durata terapiei, luând aceleași măsuri menționate mai sus pentru a preveni fotosensibilitatea.

Tulburări limfoproliferative

La unii pacienți s-au raportat tulburări limfoproliferative cauzate de utilizarea sistemică cronică de medicamente imunosupresoare.

Insuficiență hepatică severă

Sirolimus este metabolizat la nivelul ficatului, iar concentrațiile plasmatice de după administrarea topică sunt scăzute. Ca măsură de precauție la pacienții cu insuficiență hepatică severă, tratamentul trebuie întrerupt dacă se observă orice reacție adversă sistemică potențială.

Hiperlipidemie

În timpul tratamentului cu sirolimus s-au observat valori serice crescute ale colesterolului și trigliceridelor, în special după administrarea pe cale orală. Pacienții cu hiperlipidemie stabilită trebuie să-și monitorizeze regulat valorile lipidelor în sânge pe durata tratamentului cu sirolimus gel.

Excipienți cu efect cunoscut

Etanol

Acest medicament conține 458 mg etanol per fiecare gram. Acest lucru poate cauza o senzație de arsură pe pielea cu leziuni.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

Sirolimusul este metabolizat intens de izoenzima CYP3A4 și constituie un substrat pentru pompa de eflux polimedamentos, glicoproteina P (P-gp). În plus, s-a demonstrat că sirolimusul inhibă *in vitro* citocromul P450 CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 și CYP3A4/5 din microzomii hepatici umani. Ținând cont de expunerea sistemică redusă determinată de administrarea topică, nu se anticipează apariția unor interacțiuni clinice semnificative, însă Hyftor trebuie utilizat cu precauție la pacienții cărora li se administrează concomitent medicamentele respective. Reacțiile adverse potențiale trebuie monitorizate și, în eventualitatea manifestării acestora, tratamentul trebuie întrerupt.

Cu excepția produselor de protecție solară, pe durata tratamentului nu trebuie utilizat niciun alt tratament topic pe leziunea cauzată de angiofibromul facial.

Vaccinare

Este posibil ca vaccinările să aibă eficacitate redusă în cursul tratamentului cu Hyftor. Vaccinarea cu vaccinuri vii trebuie evitată pe durata tratamentului.

Contraceptive orale

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile dintre Hyftor și contraceptivele orale. Având în vedere expunerea sistemică redusă la sirolimus în cursul tratamentului topic cu Hyftor, interacțiunile medicamentoase farmacocinetice sunt puțin probabile. Nu se poate exclude pe deplin posibilitatea unor schimbări în farmacocinetică, ceea ce ar putea afecta eficacitatea contraceptivelor orale în timpul tratamentului de lungă durată cu Hyftor. De aceea, pacienții trebuie instruiți să utilizeze măsuri contraceptive non-hormonale în perioada tratamentului.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea Hyftor la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere în urma administrării sistemice (vezi pct. 5.3).

Hyftor nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii impune tratament cu sirolimus.

Alăptarea

Datele farmacocinetice disponibile din studiile la șobolan au evidențiat excreția în lapte a sirolimusului cu administrare sistemică. Nu se cunoaște dacă sirolimusul este excretat în laptele uman, cu toate că datele clinice au demonstrat că expunerea sistemică este scăzută în urma administrării de Hyftor.

Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu Hyftor având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

La unii pacienți cărora li s-a administrat sistemic sirolimus s-a observat o afectare a parametrilor spermei. În majoritatea cazurilor, aceste efecte au fost reversibile după întreruperea administrării sistemice de sirolimus.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Hyftor nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate au fost evenimente asociate cu iritația cutanată, inclusiv iritație la nivelul locului de aplicare (34,7%), xeroză (33,7%), acnee (19,4%) și prurit (11,2%). În general, aceste evenimente au fost de intensitate ușoară sau moderată, nu au fost grave și nu au dus la întreruperea tratamentului.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse raportate în studiile clinice sunt prezentate în Tabelul 1 în funcție de clasificarea pe

aparate, sisteme și organe și de categoria de frecvență, folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$), foarte rare ($< 1/10\ 000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1: Reacții adverse

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente
Infecții și infestări		Conjunctivită; Foliculită Furuncul; Pitiriazis versicolor
Tulburări oculare		Iritare oculară; Eritem palpebral; Hiperemie oculară
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Disconfort nazal
Tulburări gastro-intestinale		Stomatită
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Xeroză cutanată; Prurit Acnee	Asteatoză; Dermatită; Dermatită de contact; Dermatită acneiformă; Chist epidermoid; Eczemă Papulă Reacție de fotosensibilitate; Erupție cutanată pruriginoasă; Dermatită seboreică Dermatită solară; Urticarie; Xerodermie Eritem; Erupție cutanată tranzitorie; Exfoliere cutanată; Iritație cutanată; Hemoragie cutanată
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Iritație la nivelul locului de aplicare	Hemoragie la nivelul locului de aplicare; Parestezie la nivelul locului de aplicare; Tumefiere la nivelul locului de aplicare
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate		Abraziune cutanată

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Iritație la nivelul locului de aplicare

În cadrul studiilor clinice, iritația la nivelul locului de aplicare, de intensitate ușoară sau moderată, a apărut la 34,7% dintre pacienții tratați cu sirolimus gel. Iritația la nivelul locului de aplicare nu a necesitat întreruperea tratamentului cu medicamentul.

Xeroză cutanată

În cadrul studiilor clinice, la 33,7% dintre pacienții tratați cu sirolimus gel s-a observat xeroză cutanată, de intensitate ușoară sau moderată. Xeroza cutanată nu a necesitat întreruperea tratamentului

cu medicamentul.

Acnee

În cadrul studiilor clinice, s-a raportat acnee la 19,4% din numărul total de pacienți tratați cu sirolimus gel. Acneea a fost de intensitate ușoară sau moderată; nu s-a raportat acnee severă. Acneea/dermatita acneiformă nu a necesitat întreruperea tratamentului cu medicamentul.

Prurit

În cadrul studiilor clinice, la 11,2% dintre pacienții tratați cu sirolimus gel s-a observat prurit, de intensitate ușoară sau moderată. Pruritul nu a necesitat întreruperea tratamentului cu medicamentul.

Copii și adolescenți

În cursul dezvoltării clinice, nu s-au observat diferențe în ceea ce privește siguranța între pacienții copii și adolescenți cu vârsta de 6 ani și peste și pacienții adulți incluși într-un studiu de fază III care cuprindea 27 pacienți \leq 18 ani (Hyftor: n = 13) și într-un studiu de lungă durată care cuprindea 50 pacienți \leq 18 ani (Hyftor: toți).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

În eventualitatea unei ingerări accidentale, poate fi adecvată instituirea unor măsuri de susținere generală. Având în vedere slaba sa solubilitate în apă și gradul ridicat de legare de eritrocite și de proteinele plasmatică, sirolimusul nu va fi dializabil în mod semnificativ.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Imunosupresoare, imunosupresoare selective, codul ATC: încă nealocat

Mecanism de acțiune

Nu se cunoaște cu precizie mecanismul exact de acțiune al sirolimusului în tratamentul angiofibromului asociat cu complexul sclerozei tuberoase.

În general, sirolimusul inhibă activarea mTOR, o protein-kinază serină/treonină care aparține familiei de kinaze înrudite cu fosfatidilinozitol-3-kinaza (PI3K) și reglează metabolismul, creșterea și proliferarea celulară. În celule, sirolimusul se leagă de imunofilină, proteina de legare FK-12 (FKBP-12) pentru a genera un complex imunosupresor. Acest complex se leagă de mTOR și inhibă activarea acestuia.

Eficacitate și siguranță clinică

Sirolimus gel a fost evaluat într-un studiu de fază III, randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo (NPC-12G-1).

În acest studiu, pacienții înrolați aveau vârsta \geq 6 ani și erau diagnosticați cu complexul sclerozei tuberoase, prezentând \geq 3 leziuni cauzate de angiofibromul (AF) facial eritematos, cu diametrul

≥ 2 mm; acestor pacienți nu li se efectuase anterior tratament cu laser sau intervenție chirurgicală. Au fost excluși pacienții cu constatări clinice precum eroziune, ulceratie și erupție pe sau în jurul leziunilor de angiofibrom, care ar putea afecta evaluarea siguranței sau a eficacității.

S-a aplicat sirolimus gel (sau placebo corespunzător) pe leziunile de AF facial de două ori pe zi, timp de 12 săptămâni, cu o cantitate de gel Hyftor de 125 mg (echivalent cu sirolimus 0,25 mg) per 50 cm² de piele afectată. Nu au fost permise alte medicamente cu efect terapeutic anticipat asupra AF asociat cu complexul sclerozei tuberoase.

Au fost înrolați în total 62 pacienți (30 în grupul în care s-a administrat sirolimus gel și 32 în grupul în care s-a administrat placebo). Vârsta medie a pacienților din grupul în care s-a administrat sirolimus gel a fost de 21,6 ani, iar vârsta medie a pacienților din grupul în care s-a administrat placebo a fost de 23,3 ani; 44% din populația totală a studiului au fost pacienți copii și adolescenți.

Rezultatele studiului au demonstrat o creștere semnificativă din punct de vedere statistic a îmbunătățirii compozite a AF (definită ca îmbunătățire simultană a dimensiunii și roșeții AF) la 12 săptămâni de tratament cu sirolimus gel, comparativ cu tratamentul cu placebo, conform determinării unei comisii de evaluare independente (IRC). Rata de răspuns terapeutic, definită ca numărul de pacienți cu îmbunătățire sau cu îmbunătățire semnificativă, a fost de 60% în cazul administrării de sirolimus gel, comparativ cu 0% în cazul administrării de placebo (vezi Tabelul 2).

Tabelul 2: Rezultatele privind eficacitatea din studiul NPC-12G-1: îmbunătățire compozită a AF conform determinării IRC în săptămâna 12

	Sirolimus gel	Placebo
Pacienți, nr. (%)	30 (100,0)	32 (100,0)
Îmbunătățire semnificativă	5 (16,7)	0
Îmbunătățire	13 (43,3)	0
Ușoară îmbunătățire	11 (36,7)	5 (15,6)
Nicio modificare	1 (3,3)	26 (81,3)
Ușoară exacerbare	0	0
Exacerbare	0	0
Evaluare neefectuată	0	1 (3,1)
valoarea p (testul Wilcoxon bazat pe suma rangurilor)	< 0,001	

Modificarea dimensiunii AF în săptămâna 12 față de momentul inițial a fost semnificativ îmbunătățită sau îmbunătățită la 60% [interval de încredere (ÎI) 95%: 41%-77%] din pacienții cărora li s-a administrat sirolimus gel comparativ cu 3% (ÎI 95%: 0%-11%) din pacienții cărora li s-a administrat placebo. Modificarea roșeții AF în săptămâna 12 față de momentul inițial (conform IRC) a fost semnificativ îmbunătățită sau îmbunătățită la 40% (ÎI 95%: 23%-59%) din pacienții cărora li s-a administrat sirolimus gel comparativ cu 0% (ÎI 95%: 0%-11%) din pacienții cărora li s-a administrat placebo. În Tabelul 3 sunt rezumate rezultatele privind eficacitatea în funcție de diferite grupe de vârstă.

Tabelul 3: Rezultatele privind eficacitatea din studiul NPC-12G-1: îmbunătățire compozită a AF conform determinării IRC în săptămâna 12, stratificată în funcție de vârstă. În datele prezentate, rezultatul a fost indicat drept „îmbunătățire semnificativă” și „îmbunătățire”.

	Sirolimus gel	Placebo	valoarea p*
6-11 ani	5/6 (83,3%)	0/6 (0,0%)	0,004
12-17 ani	6/7 (85,7%)	0/6 (0,0%)	0,010
≥ 18 ani	7/17 (41,2%)	0/20 (0,0%)	0,000

* testul Wilcoxon cu 2 eșantioane

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

În studiul de fază III realizat la pacienți tratați pentru angiofibrom, 70% dintre pacienți au avut concentrații plasmatice măsurabile de sirolimus după 12 săptămâni de tratament (interval de 0,11-0,50 ng/ml). În cadrul studiului de lungă durată, de 52 de săptămâni, s-au recoltat probe de sânge la momente predefinite, concentrația maximă de sirolimus măsurată în orice moment la pacienții adulți fiind de 3,27 ng/ml, iar concentrația maximă de sirolimus măsurată în orice moment la pacienții copii și adolescenți fiind de 1,80 ng/ml.

Distribuție

În cazul sirolimusului cu administrare sistemică, timpul terminal de înjumătățire plasmatică la pacienții stabili cu transplant renal după mai multe doze administrate pe cale orală a fost de 62 ± 16 ore.

Valoarea de 36 a raportului sânge/plasmă indică faptul că există o repartizare considerabilă a sirolimusului în elementele figurate ale sângelui.

Metabolizare

Sirolimusul este un substrat atât al citocromului CYP3A4, cât și al glicoproteinei P (P-gp). Sirolimusul este intens metabolizat prin O-demetilare și/sau hidroxilare. În sângele integral pot fi identificați șapte metaboliți majori, inclusiv hidroxil, demetil și hidroxidemetil. Sirolimusul reprezintă componenta majoră din sângele integral uman și este responsabil pentru mai mult de 90% din activitatea imunosupresoare.

Eliminare

Sirolimusul este excretat predominant pe cale hepatică/fecală. După administrarea pe cale orală a unei doze unice de sirolimus marcat radioactiv cu ^{14}C la voluntari sănătoși, cea mai mare parte a radioactivității (91,1%) a fost regăsită în fecale și numai o mică parte (2,2%) a fost excretată în urină.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu sunt disponibile date farmacocinetice de la pacienți cu vârsta de 65 ani și peste cărora li s-a administrat sirolimus gel, deoarece studiile realizate cu sirolimus gel nu au inclus pacienți de această vârstă (vezi pct. 4.2).

Insuficiență renală

Nu sunt disponibile date farmacocinetice de la pacienți cu insuficiență renală.

Insuficiență hepatică

Nu sunt disponibile date farmacocinetice de la pacienți cu insuficiență hepatică.

Copii și adolescenți

Statistica descriptivă a concentrațiilor serice de sirolimus nu a evidențiat diferențe relevante în probele de după administrarea dozei, recoltate după 4 și 12 săptămâni de tratament, între pacienții adulți și copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani, respectiv 12 și 17 ani.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitatea după doze repetate și toleranța locală

La maimuțe cynomolgus tratate cu sirolimus gel 2 mg/g și 8 mg/g de două ori pe zi, timp de 9 luni, au fost observate efecte toxice la un mascul, la doza de 8 mg/g de gel, și la o femelă, la doza de 2 mg/g de gel, la niveluri de expunere similare nivelurilor de expunere clinică în urma administrării sistemice de sirolimus și cu posibilă relevanță pentru utilizarea clinică, după cum urmează: tiflită, colită și rectită, vacuolare a epitelului tubular proximal renal, dilatare a tubulului distal și a ducturilor colectoare, mărire a glandelor suprarenale și hipertrofie/eozinofilie a zonei fasciculate, hipocelularitate medulară, atrofie a timusului, ganglionilor limfatici și a pulpei albe a splinei, atrofie acinară a pancreasului exocrin și a glandei submandibulare.

În urma tratamentului sistemic cu sirolimus s-au observat vacuolarea celulelor insulare pancreatice, degenerare tubulară testiculară, ulceratie gastro-intestinală, calusuri și fracturi osoase, hematopoieză hepatică și fosfolipidoză pulmonară.

În cadrul studiilor privind toleranța locală la cobai, s-au observat reacții similare cu fotosensibilitatea.

Mutagenitate

Sirolimus nu a fost mutagenic în testul de mutație bacteriană inversă *in vitro*, în testul aberațiilor cromozomiale pe celule ovariene de hamster chinezesc, în testul de mutație directă pe celule de limfom de șoarece și în testul micronucleelor efectuat *in vivo* la șoarece.

Carcinogenitate

Studiile de lungă durată privind carcinogenitatea efectuate la șoarece și șobolan cu administrare sistemică de sirolimus au indicat o incidență crescută a limfoamelor (la șoarece mascul și femelă), a adenoamelor hepatocelulare și carcinoamelor (șoarece mascul) și a leucemiei granulocitare (șoarece femelă). La șoarece, ulceratiile cutanate cronice au fost crescute. Modificările pot fi corelate cu imunosupresia cronică. La șobolan s-au observat adenoame ale celulelor interstițiale testiculare.

Un test de probă biologică în două etape privind carcinogeneza cutanată realizat la șoarece nu a evidențiat vreo dezvoltare a maselor cutanate în urma tratamentului cu sirolimus gel 2 mg/g sau 8 mg/g, indicând faptul că sirolimus sub formă de gel nu favorizează carcinogeneza atunci când este administrat după un tratament inițial cu dimetil benzo(a)antracen (DMBA).

Toxicitatea asupra funcției de reproducere

În studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere în care s-a utilizat sirolimus cu administrare sistemică, s-a observat reducerea fertilității la șobolanii masculi. În urma unui studiu la șobolan cu durata de 13 săptămâni, s-a raportat scăderea parțial reversibilă a numărului de spermatozoizi. La șobolan, precum și în cadrul unui studiu efectuat la maimuțe, s-au observat reduceri ale greutateii testiculare și/sau leziuni histologice (de exemplu, atrofie tubulară și celule tubulare gigante). La șobolan, sirolimusul a cauzat toxicitate embrionară/fetală, care s-a manifestat sub formă de mortalitate și greutate corporală fetală redusă (asociată cu întârzierea osificării scheletului).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Carbomer
Etanol anhidru
Trolamină
Apă purificată

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

15 luni

Perioada de valabilitate după prima deschidere a ambalajului: 4 săptămâni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C).

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

A se feri de foc.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Tub de aluminiu cu sistem de închidere din polietilenă de înaltă densitate.

Mărime de ambalaj: 1 tub care conține 10 g de gel.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice reziduu de medicament, precum și materialele utilizate la administrarea acestuia, trebuie eliminate în conformitate cu procedura aplicabilă agenților citotoxici și în conformitate cu legislația în vigoare privind eliminarea deșeurilor periculoase.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/23/1723/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

MSK Pharmalogistic GmbH
Donnersbergstraße 4
64646 Heppenheim
Germania

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE EXTERIOARĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Hyftor 2 mg/g gel
sirolimus

2. DECLARAREA SUBSTANȚELOR ACTIVE

Fiecare gram de gel conține sirolimus 2 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: Carbomer, etanol anhidru, trolamină și apă purificată.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Gel
10 g

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Exclusiv pentru administrare cutanată.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

Aruncați tubul la 4 săptămâni după prima deschidere.

Data deschiderii:
Data eliminării:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.
A se feri de foc.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/23/1723/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Hyftor

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

TUB

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Hyftor 2 mg/g gel
sirolimus
Exclusiv pentru administrare cutanată.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

Aruncați tubul la 4 săptămâni după prima deschidere.

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ

10 g

6. ALTE INFORMAȚII

A se păstra la frigider

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Hyftor 2 mg/g gel sirolimus

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Hyftor și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Hyftor
3. Cum să utilizați Hyftor
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Hyftor
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Hyftor și pentru ce se utilizează

Hyftor conține substanța activă sirolimus, care este un medicament ce reduce activitatea sistemului imunitar.

La pacienții cu complexul sclerozei tuberoase, proteina mTOR, o proteină care reglează sistemul imunitar, este hiperactivă. Prin blocarea activității mTOR, Hyftor reglează creșterea celulelor și reduce numărul sau dimensiunea angiofibroamelor.

Hyftor este un medicament utilizat la tratarea adulților și copiilor începând cu vârsta de 6 ani care au angiofibrom la nivelul feței, cauzat de complexul sclerozei tuberoase. Complexul sclerozei tuberoase este o boală genetică rară, care cauzează creșterea unor tumori necanceroase în diferite organe ale corpului, inclusiv în creier și pe piele. Această boală cauzează angiofibroame faciale, niște leziuni necanceroase (tumori) ale pielii și ale membranelor mucoase (suprafețele umede ale corpului, cum este învelișul interior al gurii) la nivelul feței, la mulți pacienți.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Hyftor

Nu utilizați Hyftor dacă sunteți alergic la sirolimus sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Hyftor, adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți:

- sistemul imunitar slăbit
- funcția hepatică sever redusă

Evitați contactul gelului Hyftor cu ochii, învelișul interior al gurii și nasului, sau cu rănilor. De asemenea, gelul nu trebuie utilizat pe pielea iritată sau infectată, sau pe pielea deteriorată în orice alt fel.

În caz de contact accidental, se recomandă spălarea imediată a gelului de pe piele.

Evitați expunerea pielii tratate cu Hyftor la lumina solară directă, deoarece acest lucru ar putea cauza reacții adverse pe piele. Același lucru este valabil atât pentru lumina solară naturală, cât și pentru cea

artificială (de exemplu la solar). Medicul dumneavoastră vă va îndruma cu privire la protecția adecvată împotriva luminii solare, cum sunt utilizarea produselor de protecție solară și a îmbrăcămintei pentru a vă acoperi pielea, sau acoperirea capului.

Copii

Nu se recomandă utilizarea Hyftor la copiii cu vârsta sub 6 ani, deoarece medicamentul nu a fost studiat îndeajuns la această grupă de vârstă.

Hyftor împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

Nu aplicați alte medicamente pe porțiunea de piele tratată cu Hyftor.

Sarcina și alăptarea

Nu se recomandă Hyftor în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care medicul dumneavoastră consideră că beneficiile tratamentului depășesc riscurile. Nu există informații privind utilizarea Hyftor la femeile gravide.

Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze metode sigure de contracepție pe durata tratamentului cu Hyftor.

Nu se cunoaște dacă sirolimusul se excretă în laptele uman după tratamentul cu Hyftor. Împreună cu medicul dumneavoastră trebuie să luați decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a vă abține de la tratamentul cu Hyftor, ținând cont de beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru dumneavoastră.

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a utiliza acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu se preconizează ca acest medicament să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Hyftor conține alcool

Acest medicament conține 458 mg de alcool (etanol) per fiecare gram. Acest lucru poate cauza o senzație de arsură dacă se aplică pe pielea cu leziuni.

3. Cum să utilizați Hyftor

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată

Medicul dumneavoastră sau farmacistul vă vor arăta cât gel trebuie să utilizați.

Pentru o leziune cu suprafața de aproximativ 7 x 7 cm (50 cm²), se recomandă o bandă de gel de circa 0,5 cm lungime, de două ori pe zi.

Doza maximă recomandată la nivelul feței:

- copii cu vârsta între 6 și 11 ani: o bandă de gel cu lungimea de cel mult 1 cm, de două ori pe zi
- adulți și copii cu vârsta peste 12 ani: o bandă de gel cu lungimea de cel mult 1,25 cm, de două ori pe zi

Aplicarea gelului

Aplicați un strat subțire de Hyftor pe pielea afectată și masați ușor, până la absorbție, de două ori pe zi (dimineața și seara). Aplicarea trebuie efectuată o dată de dimineață și o dată seara, înainte de culcare.

Limitați utilizarea numai la zonele de piele afectate de angiofibrom. Nu acoperiți pielea afectată după ce ați aplicat Hyftor.

Spălați-vă cu grijă pe mâini înainte și imediat după utilizarea gelului, pentru a evita întinderea sau ingerarea accidentală.

Durata de utilizare

Medicul dumneavoastră vă va spune cât timp trebuie să utilizați Hyftor.

Dacă utilizați mai mult Hyftor decât trebuie

Hyftor este aplicat pe piele, iar absorbția în organism este minimă. Din acest motiv, supradozarea este foarte puțin probabilă.

Dacă aplicați prea mult gel pe o leziune, ștergeți cu grijă gelul în exces cu un prosop de hârtie și aruncați prosopul.

Dacă dumneavoastră sau altcineva înghițiți din greșeală puțin gel, contactați imediat medicul.

Dacă uitați să utilizați Hyftor

Dacă uitați să utilizați medicamentul de dimineață, aplicați gelul de îndată ce vă amintiți, imediat înainte de masa de seară din aceeași zi. După masa de seară, administrați Hyftor doar când mergeți la culcare în ziua respectivă. Dacă uitați să utilizați medicamentul seara la culcare, omiteți doza respectivă. Nu aplicați mai mult gel pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să utilizați Hyftor

Medicul dumneavoastră vă va spune cât timp trebuie să utilizați Hyftor și când puteți opri tratamentul. Nu încetați să îl utilizați fără să discutați mai întâi cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- piele uscată
- mâncărime la nivelul pielii
- acnee
- iritație la locul aplicării, cum este înroșirea, senzația de arsură sau înțepătură, mâncărima, umflarea și/sau amorțeala

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- sângerare în zona de aplicare
- senzație anormală, inclusiv în zona de aplicare, de exemplu amorțeală, înțepături, furnicături și mâncărime
- umflare la nivelul locului de aplicare
- eczemă caracterizată de modificările care apar când pielea devine anormal de uscată, roșie, crăpată sau cu mâncărime
- chist epidermoid (un chist care conține țesut solid sau elemente cum ar fi părul)
- erupție trecătoare, erupție trecătoare cu mâncărime
- descojire a pielii
- iritație a pielii
- înroșire
- sângerare a pielii
- dermatită (inflamație a pielii), inclusiv dermatită de contact (inflamarea pielii în urma

contactului cu medicamentul), dermatită acneiformă (inflamarea pielii însoțită de mici protuberanțe asemănătoare cu acneea), dermatită seboreică (afecțiune a pielii care afectează capul, cu piele roșie și solzoasă), dermatită solară (inflamarea pielii în urma expunerii la soare)

- piele uscată, tare și solzoasă
- urticarie
- noduli
- furuncule
- pitiriazis versicolor (infecție fungică a pielii)
- inflamarea învelișului interior al gurii
- sensibilitate crescută la lumină
- înroșire a pleoapei
- ochi înroșiți
- iritație a ochilor
- conjunctivită (roșeață și disconfort la ochi)
- inflamare a foliculilor piloși
- senzații ca amorțeala, furnicăturile și înțepăturile
- disconfort nazal

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Hyftor

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe tub după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C).

A se păstra în tubul original pentru a fi protejat de lumină.

A se feri de foc.

Aruncați tubul și eventualele reziduuri de gel la 4 săptămâni de la deschidere.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Hyftor

- Substanța activă este sirolimus. Fiecare gram de gel conține sirolimus 2 mg
- Celelalte componente sunt carbomer, etanol anhidru, trolamină și apă purificată (vezi pct. 2, „Hyftor conține alcool”).

Cum arată Hyftor și conținutul ambalajului

Hyftor este un gel incolor, transparent. Este furnizat într-un tub de aluminiu care conține 10 g de gel.

Mărime de ambalaj: 1 tub

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

MSK Pharmalogistic GmbH
Donnersbergstraße 4
64646 Heppenheim
Germania

Acest prospect a fost revizuit în**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, link-uri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.