

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Hyftor 2 mg/g gel

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada gramo de gel contiene 2 mg de sirólimus.

Excipiente con efecto conocido

Cada gramo de gel contiene 458 mg de etanol.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Gel

Gel transparente incoloro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Hyftor está indicado para el tratamiento del angiofibroma facial asociado al complejo de esclerosis tuberosa en pacientes adultos y pediátricos de 6 años de edad y mayores.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Este medicamento debe aplicarse en el área afectada dos veces al día (por la mañana y al acostarse). La aplicación debe limitarse a las áreas de piel con angiofibroma.

Debe administrarse una dosis de 125 mg de gel (o 0,5 cm de gel, que equivalen a 0,25 mg de sirólimus) por lesión de 50 cm² en la cara.

La dosis diaria máxima recomendada en la cara es:

- Los pacientes de 6-11 años de edad deben aplicar hasta 600 mg de gel (1,2 mg de sirólimus), que equivalen aproximadamente a una tira de 2 cm de gel al día.
- Los pacientes ≥12 años de edad deben aplicar hasta 800 mg de gel (1,6 mg de sirólimus), que equivalen aproximadamente a una tira de 2,5 cm de gel al día.

La dosis debe dividirse en partes iguales para dos administraciones.

Dosis olvidada

Si se ha olvidado la primera dosis por la mañana, la aplicación se debe realizar en cuanto el paciente se dé cuenta de ello siempre que sea antes de la cena del mismo día. De lo contrario, ese día solo se debe administrar la aplicación por la noche. Si se ha olvidado la aplicación por la noche, esta no debe administrarse posteriormente.

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios formales en pacientes con insuficiencia renal. No obstante, no es necesario ajustar la dosis en esta población, dado que la exposición sistémica al sirólimus es baja en las personas que usan Hyftor.

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios formales en pacientes con insuficiencia hepática. No obstante, no es necesario ajustar la dosis en esta población, dado que la exposición sistémica al sirólimus es baja en las personas que usan Hyftor (ver sección 4.4).

Población pediátrica

La posología es la misma en adultos y en niños de 12 años de edad o más (hasta un total de 800 mg de gel al día).

La dosis máxima para los pacientes de 6-11 años de edad es un total de 600 mg de gel al día.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Hyftor en niños menores de 6 años de edad. Los datos actualmente disponibles se presentan en la sección 5.2, pero no se puede hacer ninguna recomendación sobre la posología.

Forma de administración

Solo para uso cutáneo.

La aplicación debe limitarse a las áreas de lesiones de angiofibroma facial (ver sección 4.4).

Se debe administrar una fina capa de gel en la piel afectada y frotar suavemente.

No se debe cubrir el lugar de aplicación.

El gel no se debe aplicar alrededor de los ojos ni sobre los párpados (ver sección 4.4).

En caso de que no se observe un efecto del tratamiento, se debe interrumpir la administración de Hyftor después de 12 semanas.

Se deben lavar las manos minuciosamente antes y después de la administración del gel para garantizar que no quede gel en las manos que pueda ingerirse accidentalmente o causar una exposición al sirólimus de otras partes del cuerpo o de otras personas.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Pacientes inmunodeprimidos

Aunque la exposición sistémica es mucho menor tras el tratamiento tópico con Hyftor que tras el tratamiento sistémico con sirólimus, el gel no se debe usar en adultos y niños inmunodeprimidos como medida de precaución.

Mucosas y piel lesionada

Hyftor no se debe usar en heridas, piel irritada o piel con un diagnóstico clínicamente confirmado de infección ni en pacientes con defectos conocidos de la barrera cutánea.

Se debe evitar el contacto con los ojos o las mucosas (boca, nariz). Por consiguiente, el gel no se debe

aplicar alrededor de los ojos ni sobre los párpados.

Fotosensibilidad

Se han observado reacciones de fotosensibilidad en pacientes tratados con Hyftor (ver las secciones 4.8 y 5.3). Por consiguiente, los pacientes deben evitar la exposición a la luz solar natural o artificial durante el periodo de tratamiento. Los médicos deben aconsejar a los pacientes sobre el uso apropiado de protección solar, como la minimización del tiempo de exposición al sol, el uso de un protector solar y cubrir la piel con ropa adecuada y/o un gorro.

Cáncer de piel

Se ha observado cáncer de piel después del tratamiento a largo plazo con sirólimus oral en estudios preclínicos (ver sección 5.3) y en pacientes tratados por vía sistémica por inmunodepresión. Aunque la exposición sistémica es mucho menor durante el tratamiento con sirólimus en gel que con sirólimus administrado por vía sistémica, los pacientes deben minimizar o evitar la exposición a la luz solar natural o artificial durante el tratamiento empleando las mismas medidas anteriormente comentadas para prevenir la fotosensibilidad.

Trastornos linfoproliferativos

Se han notificado trastornos linfoproliferativos secundarios al uso sistémico crónico de inmunodepresores en pacientes.

Insuficiencia hepática grave

El sirólimus se metaboliza en el hígado y las concentraciones sanguíneas son bajas tras la administración tópica. Como medida de precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave, se debe interrumpir el tratamiento si se observan posibles efectos adversos sistémicos.

Hiperlipidemia

Se ha observado un aumento de los niveles séricos de colesterol o triglicéridos durante el tratamiento con sirólimus, en particular tras la administración oral. Los pacientes con hiperlipidemia establecida deben vigilar periódicamente los niveles lipídicos sanguíneos durante el tratamiento con sirólimus en gel.

Excipientes con efecto conocido

Etanol

Este medicamento contiene 458 mg de etanol en cada gramo. Puede causar sensación de ardor en piel lesionada.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

El sirólimus es metabolizado intensamente por la isoenzima CYP3A4 y es un sustrato de la glicoproteína P (P-gp) de la bomba de salida multifarmacológica. Además, se ha demostrado que el sirólimus inhibe las enzimas del citocromo P450 microsomal hepático humano CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4/5 *in vitro*. Dada la baja exposición sistémica tras la administración tópica, no se prevé que se produzcan interacciones clínicas relevantes, pero Hyftor se debe usar con precaución en pacientes que tomen medicamentos concomitantes respectivos. Se debe vigilar la aparición de posibles reacciones adversas y, si se observan, se debe interrumpir el tratamiento.

Excepto protectores solares, no se debe usar ningún otro tratamiento tópico sobre las lesiones de

angiofibroma facial durante el tratamiento.

Vacunación

Durante el tratamiento con Hyftor, las vacunas pueden ser menos eficaces. Debe evitarse la vacunación con vacunas vivas durante el tratamiento.

Anticonceptivos orales

No se han realizado estudios de interacciones con Hyftor y anticonceptivos orales. La baja exposición sistémica al sirólimus durante el tratamiento tópico con Hyftor hace improbable las interacciones farmacológicas farmacocinéticas. No se puede descartar completamente la posibilidad de cambios en la farmacocinética que podrían afectar a la eficacia del anticonceptivo oral durante el tratamiento a largo plazo con Hyftor. Por este motivo, se debe aconsejar a los pacientes que usen métodos anticonceptivos no hormonales durante el tratamiento.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de Hyftor en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción tras la administración sistémica (ver sección 5.3).

No debe utilizarse Hyftor durante el embarazo, a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con sirólimus.

Lactancia

Los datos farmacocinéticos disponibles en ratas muestran que el sirólimus se excreta en la leche tras la administración sistémica. Se desconoce si el sirólimus se excreta en la leche materna, aunque los datos clínicos han mostrado que la exposición sistémica es baja tras la administración de Hyftor.

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Hyftor tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

Se ha observado la afectación de parámetros espermatozoidales en algunos pacientes tratados por vía sistémica con sirólimus. Estos efectos son reversibles tras la interrupción del tratamiento sistémico con sirólimus en la mayoría de los casos.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Hyftor sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia son acontecimientos de irritación cutánea, tales como irritación en el lugar de aplicación (34,7 %), sequedad cutánea (33,7 %), acné (19,4 %) y prurito (11,2 %). Estos acontecimientos fueron, por lo general, de intensidad leve o moderada y no graves y no dieron lugar a la interrupción del tratamiento.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas en los estudios clínicos se indican en la tabla 1 según la clasificación por órganos y sistemas y la frecuencia utilizando la siguiente convención: muy frecuente

($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $<1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1\,000$ a $<1/100$), rara ($\geq 1/10\,000$ a $<1/1\,000$), muy rara ($<1/10\,000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 1: Reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes
Infecciones e infestaciones		Conjuntivitis Foliculitis Furúnculo Tiña versicolor
Trastornos oculares		Irritación ocular Eritema palpebral Hiperemia ocular
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Molestias nasales
Trastornos gastrointestinales		Estomatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Sequedad de la piel Prurito Acné	Asteatosis Dermatitis Dermatitis de contacto Dermatitis acneiforme Quiste dérmico Eccema Pápula Reacción de fotosensibilidad Exantema pruriginoso Dermatitis seborreica Dermatitis solar Urticaria Xerodermia Eritema Exantema Exfoliación cutánea Irritación cutánea Hemorragia cutánea
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Irritación en el lugar de aplicación	Hemorragia en el lugar de aplicación Parestesia en el lugar de aplicación Tumefacción en el lugar de aplicación
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Abrasión cutánea

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Irritación en el lugar de aplicación

Se produjo irritación en el lugar de aplicación de intensidad leve o moderada en el 34,7 % de los pacientes tratados con sirólimus en gel en estudios clínicos. La irritación en el lugar de aplicación no requirió la interrupción del tratamiento con el medicamento.

Sequedad de la piel

Se produjo sequedad de la piel de intensidad leve o moderada en el 33,7 % de los pacientes tratados

con sirólimus en gel en estudios clínicos. La sequedad de la piel no requirió la interrupción del tratamiento con el medicamento.

Acné

Se notificó acné en el 19,4 % del total de pacientes tratados con sirólimus en gel en estudios clínicos. El acné fue de intensidad leve o moderada; no se notificó ningún caso de acné intenso. El acné/dermatitis acneiforme no requirió la interrupción del tratamiento con el medicamento.

Prurito

Se produjo prurito de intensidad leve o moderada en el 11,2 % de los pacientes tratados con sirólimus en gel en estudios clínicos. El prurito no requirió la interrupción del tratamiento con el medicamento.

Población pediátrica

En el desarrollo clínico, no se observó una diferencia en la seguridad entre los pacientes pediátricos de 6 años de edad y mayores y los pacientes adultos incluidos en un estudio de fase III que incluyó a 27 pacientes ≤18 años de edad (Hyftor: n = 13) y en un estudio a largo plazo que incluyó a 50 pacientes ≤18 años de edad (Hyftor: todos).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Si se ingiere accidentalmente, pueden resultar adecuadas medidas generales de soporte. Debido a la baja solubilidad acuosa y a la elevada unión a los eritrocitos y a las proteínas plasmáticas, el sirólimus no se eliminará mediante diálisis en una medida importante.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunosupresores, inmunosupresores selectivos, código ATC: L01EG04

Mecanismo de acción

No se conoce exactamente el mecanismo de acción del sirólimus en el tratamiento del angiofibroma en el complejo de esclerosis tuberosa.

En general, el sirólimus inhibe la activación de mTOR, que es una serina/treonina-proteincinasa que pertenece a la familia de las cinasas relacionadas con la fosfatidilinositol-3-cinasa (PI3K) y regula el metabolismo, el crecimiento y la proliferación celulares. En las células, el sirólimus se une a una inmunofilina, la proteína de unión a FK-12 (FKBP-12), para generar un complejo inmunosupresor. Este complejo se une a mTOR e inhibe su activación.

Eficacia clínica y seguridad

El sirólimus en gel se evaluó en un estudio de fase III, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (NPC-12G-1).

En este estudio, los pacientes incluidos tenían ≥6 años de edad y un diagnóstico de complejo de

esclerosis tuberosa con ≥ 3 lesiones rojas de angiofibroma (AF) facial ≥ 2 mm de diámetro y no habían recibido previamente tratamiento con láser ni se habían sometido previamente a tratamiento quirúrgico. Se excluyó a los pacientes con hallazgos clínicos tales como erosión, úlcera y erupción en o alrededor de la lesión de angiofibroma, que pueden afectar a la evaluación de la seguridad o la eficacia.

Se aplicó sirólimus en gel (o un placebo del mismo aspecto) a las lesiones faciales de AF dos veces al día durante 12 semanas, con una cantidad de gel Hyftor de 125 mg (que equivale a 0,25 mg de sirólimus) por 50 cm^2 de área de piel afectada. No se permitió ningún otro medicamento con un efecto terapéutico previsto sobre el AF asociado al complejo de esclerosis tuberosa.

Se inscribió a un total de 62 pacientes (30 en el grupo del sirólimus en gel y 32 en el grupo del placebo). La edad media era de 21,6 años en el grupo del sirólimus en gel y de 23,3 años en el grupo del placebo, y los pacientes pediátricos constituyán el 44 % de la población total del ensayo.

Los resultados del estudio mostraron un aumento estadísticamente significativo en la mejoría compuesta del AF (definida como una mejoría concomitante en el tamaño y en la coloración roja del AF) a las 12 semanas con el tratamiento con sirólimus en gel, en comparación con el tratamiento con placebo, conforme a la evaluación del comité de revisión independiente (CRI). La tasa de respuesta, definida como los pacientes con una mejoría o con una mejoría notable, fue del 60 % con sirólimus en gel frente al 0 % con placebo (ver tabla 2).

Tabla 2: Resultados de eficacia en el estudio NPC-12G-1: mejoría compuesta del AF según el CRI en la semana 12

	Sirólimus en gel	Placebo
Pacientes, n (%)	30 (100,0)	32 (100,0)
Mejoría notable	5 (16,7)	0
Mejoría	13 (43,3)	0
Mejoría leve	11 (36,7)	5 (15,6)
Sin cambios	1 (3,3)	26 (81,3)
Exacerbación leve	0	0
Exacerbación	0	0
No evaluados	0	1 (3,1)
Valor de p (prueba de la suma de rangos de Wilcoxon)	<0,001	

La variación del tamaño del AF en la semana 12 en comparación con el valor inicial mostró una mejoría marcada o una mejoría en el 60 % (intervalo de confianza [IC] del 95 %: 41-77 %) de los pacientes que recibieron sirólimus en gel frente al 3 % (IC del 95 %: 0-11 %) de los pacientes que recibieron el placebo. La variación de la coloración roja del AF en la semana 12 en comparación con el valor inicial (según el CRI) mostró una mejoría marcada o una mejoría en el 40 % (intervalo de confianza [IC] del 95 %: 23-59 %) de los pacientes que recibieron sirólimus en gel frente al 0 % (IC del 95 %: 0-11 %) de los pacientes que recibieron el placebo. En la tabla 3 se resume la eficacia en diferentes grupos de edad.

Tabla 3: Resultados de eficacia en el estudio NPC-12G-1: mejoría compuesta del AF según el CRI en la semana 12, estratificada por la edad. Los datos presentados indicaban el resultado “mejoría notable” y “mejoría”.

	Sirólimus en gel	Placebo	Valor de p*
6-11 años	5/6 (83,3 %)	0/6 (0,0 %)	0,004
12-17 años	6/7 (85,7 %)	0/6 (0,0 %)	0,010
≥ 18 años	7/17 (41,2 %)	0/20 (0,0 %)	0,000

* Prueba de Wilcoxon para dos muestras

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

En el estudio de fase III en pacientes tratados por angiofibroma, el 70 % de los pacientes tenía concentraciones plasmáticas mensurables de sirólimus después de 12 semanas de tratamiento (intervalo 0,11-0,50 ng/ml). Se obtuvieron muestras de sangre en el estudio a largo plazo de 52 semanas en puntos temporales predefinidos y la concentración máxima de sirólimus medida en cualquier momento en pacientes adultos fue de 3,27 ng/ml, mientras que la concentración máxima de sirólimus medida en cualquier momento en pacientes pediátricos fue de 1,80 ng/ml.

Distribución

Para el sirólimus administrado por vía sistémica, la semivida terminal en pacientes sometidos a trasplante renal estables después de varias dosis orales fue de 62 ± 16 horas.

El cociente sangre:plasma de 36 indica que el sirólimus se distribuye ampliamente en los elementos formes de la sangre.

Biotransformación

El sirólimus es un sustrato de la enzima CYP3A4 y de P-gp. El sirólimus se metaboliza intensamente por O-desmetilación y/o hidroxilación. Se pueden identificar siete metabolitos principales, tales como los metabolitos hidroxilo, desmetilo e hidroxidesmetilo, en la sangre completa. El sirólimus es el principal componente en la sangre completa humana y representa más del 90 % de la actividad inmunosupresora.

Eliminación

La excreción del sirólimus tiene lugar principalmente por la vía hepática/fecal. Después de una dosis oral única de [¹⁴C]-sirólimus en voluntarios sanos, la mayor cantidad (91,1 %) de radioactividad se recuperó en las heces, y solo una pequeña cantidad (2,2 %) se excretó en la orina.

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

No se dispone de datos farmacocinéticos tras la administración de sirólimus en gel a pacientes de 65 años de edad o más, ya que los estudios realizados con sirólimus en gel no incluyeron a pacientes de esta edad (ver sección 4.2).

Insuficiencia renal

No se dispone de datos farmacocinéticos de pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

No se dispone de datos farmacocinéticos de pacientes con insuficiencia hepática.

Población pediátrica

Los estadísticos descriptivos de las concentraciones sanguíneas de sirólimus no mostraron diferencias importantes en las muestras obtenidas tras la administración de la dosis después de 4 y 12 semanas de tratamiento entre los pacientes adultos y los pacientes pediátricos de 6-11 años y de 12-17 años de edad.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad a dosis repetidas y tolerancia local

En macacos de Java tratados dos veces al día con 2 mg/g y 8 mg/g de gel de sirólimus durante 9 meses, se observaron efectos tóxicos en un macho con la dosis de 8 mg/g de gel y en una hembra con la dosis de 2 mg/g de gel a niveles de exposición similares a los niveles de exposición clínica tras la administración sistémica de sirólimus y con posible relevancia para el uso clínico; estos efectos fueron los siguientes: tiflitis, colitis y rectitis, vacuolización del epitelio tubular proximal renal, dilatación del túbulo distal y de los túbulos colectores, aumento de tamaño de las glándulas suprarrenales e hipertrofia/eosinofilia de la zona fasciculada, hipocelularidad de la médula ósea, atrofia del timo, de los ganglios linfáticos y de la pulpa blanca del bazo, y atrofia acinar del páncreas exocrino y de la glándula submandibular.

Tras el tratamiento sistémico con sirólimus, se observaron vacuolización de las células de los islotes pancreáticos, degeneración tubular testicular, ulceración gastrointestinal, fracturas y callos óseos, hematopoyesis hepática y fosfolipidosis pulmonar.

Se observaron reacciones de tipo fotosensibilidad en estudios de tolerancia local en cobayas.

Mutagenicidad

El sirólimus no fue mutagénico en los ensayos de mutación inversa bacteriana *in vitro*, en el ensayo de aberraciones cromosómicas en células de ovario de hámster chino, en el ensayo de mutaciones directas en células de linfoma de ratón o en el ensayo de micronúcleos en ratones *in vivo*.

Carcinogenicidad

Los estudios de carcinogenicidad a largo plazo realizados en ratones y ratas con la administración sistémica de sirólimus mostraron un aumento de la incidencia de linfomas (ratones macho y hembra), adenomas y carcinomas hepatocelulares (ratones macho) y leucemia granulocítica (ratones hembra). En ratones aumentaron las lesiones ulcerosas cutáneas crónicas. Los cambios pueden estar relacionados con la inmunosupresión crónica. En ratas se observaron adenomas de las células intersticiales testiculares.

Un bioanálisis de carcinogénesis cutánea de dos fases en ratones no mostró el desarrollo de masas cutáneas después del tratamiento con 2 mg/g o 8 mg/g de gel de sirólimus, lo que indica que el gel de sirólimus no induce carcinogénesis cutánea cuando se administra después del inicio del tratamiento con dimetilbenz[a]antraceno (DMBA).

Toxicidad para la reproducción

En los estudios de toxicidad para la reproducción con la administración sistémica de sirólimus, se observó una disminución de la fertilidad en ratas macho. Se notificaron reducciones parcialmente reversibles del número de espermatozoides en un estudio de 13 semanas en ratas. Se observaron reducciones del peso testicular y/o lesiones histológicas (por ejemplo, atrofia tubular y células tubulares gigantes) en ratas y en un estudio en monos. En ratas, el sirólimus causó embriofetotoxicidad que se manifestó por mortalidad y reducción del peso fetal (con retraso asociado de la osificación esquelética).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Carbómero

Etanol anhidro

Trolamina
Agua purificada

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

15 meses

Periodo de validez tras la primera apertura: 4 semanas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Mantener alejado del fuego.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Tubo de aluminio con cierre de polietileno de alta densidad.

Tamaño del envase: 1 tubo que contiene 10 g de gel.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

El medicamento restante, así como los materiales empleados para su administración, deben destruirse conforme al procedimiento aplicable para agentes citotóxicos y conforme a la legislación vigente en materia de eliminación de residuos peligrosos.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/23/1723/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

HWI pharma services GmbH
Straßburger Straße 77
77767 Appenweier
Alemania

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- Informes periódicos de seguridad (IPSs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**EMBALAJE EXTERIOR****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Hyftor 2 mg/g gel
sirólimus

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada gramo de gel contiene 2 mg de sirólimus.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: carbómero, etanol anhidro, trolamina y agua purificada.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Gel
10 g

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Solo para uso cutáneo.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

Eliminar el tubo 4 semanas después de la primera apertura.

Fecha de apertura:

Fecha de eliminación:

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.
Mantener alejado del fuego.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/23/1723/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Hyftor

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

TUBO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Hyftor 2 mg/g gel

sirólimus

Solo para uso cutáneo.

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Eliminar el tubo 4 semanas después de la primera apertura.

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO

10 g

6. OTROS

Conservar en nevera

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Hyftor 2 mg/g gel sirólimus

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Hyftor y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Hyftor
3. Cómo usar Hyftor
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Hyftor
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Hyftor y para qué se utiliza

Hyftor contiene el principio activo sirólimus, un fármaco que reduce la actividad del sistema inmunitario.

En pacientes con complejo de esclerosis tuberosa, una proteína que regula el sistema inmunitario, m-TOR, está hiperactiva. Al inhibir la actividad de m-TOR, Hyftor regula el crecimiento celular y reduce el número o el tamaño de los angiofibromas.

Hyftor es un medicamento que se usa para tratar a adultos y niños de 6 años de edad o más con un angiofibroma en la cara debido al complejo de esclerosis tuberosa. El complejo de esclerosis tuberosa es una enfermedad genética rara que provoca el crecimiento de tumores no cancerosos en diferentes órganos del cuerpo, incluidos el cerebro y la piel. La enfermedad causa angiofibromas faciales, lesiones (crecimientos) no cancerosas de la piel y las mucosas (superficies húmedas del cuerpo, como el revestimiento de la boca) en la cara, en muchos pacientes.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Hyftor

No use Hyftor si es alérgico al sirólimus o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a usar Hyftor si tiene:

- un sistema inmunitario debilitado
- una función hepática intensamente reducida

Evite el contacto de Hyftor con los ojos, la mucosa de la boca y de la nariz o las heridas. Asimismo, no se debe usar sobre piel irritada o sobre piel que esté infectada o que presente cualquier otro tipo de lesión.

En caso de contacto accidental, se recomienda lavarse inmediatamente para eliminar el gel.

Evite exponer la piel tratada con Hyftor a la luz directa del sol, ya que esto puede causar efectos adversos en la piel. Esto incluye la luz del sol tanto natural como artificial (por ejemplo, en un

solárium). Su médico le informará sobre la protección solar adecuada, como el uso de protectores solares y de ropa para cubrir la piel o usar un gorro.

Niños

No se recomienda el uso de Hyftor en niños menores de 6 años de edad, ya que el producto no se ha estudiado suficientemente en este grupo de edad.

Otros medicamentos y Hyftor

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

No aplique otros medicamentos en el área de piel tratada con Hyftor.

Embarazo y lactancia

No se recomienda el uso de Hyftor durante el embarazo, a menos que su médico considere que los beneficios del tratamiento son mayores que los riesgos. No hay datos relativos al uso de Hyftor en mujeres embarazadas.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos seguros durante el tratamiento con Hyftor.

Se desconoce si el sিrolimus se excreta en la leche materna después del tratamiento con Hyftor. Usted y su médico deben decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Hyftor tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para usted.

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

No se prevé que este medicamento afecte a la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

Hyftor contiene alcohol

Este medicamento contiene 458 mg de alcohol (etanol) en cada gramo. Puede causar sensación de ardor al aplicarlo en piel lesionada.

3. Cómo usar Hyftor

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis recomendada es

Su médico o farmacéutico le mostrarán qué cantidad de gel debe usar.

Se recomienda una tira de aproximadamente 0,5 cm de gel dos veces al día para una lesión de aproximadamente 7 x 7 cm (50 cm^2).

La dosis máxima recomendada en la cara es:

- niños de entre 6 y 11 años de edad: una tira de gel de no más de 1 cm dos veces al día
- adultos y niños de 12 años de edad o más: una tira de gel de no más de 1,25 cm dos veces al día

Cómo aplicar el gel

Aplique una fina capa de Hyftor dos veces al día (por la mañana y por la noche) en el área de piel afectada y frote suavemente. La aplicación debe realizarse una vez por la mañana y una vez por la noche antes de acostarse. Limite el uso a las áreas de piel afectadas por angiofibroma. No cubra la piel afectada tras la aplicación de Hyftor.

Lávese las manos detenidamente antes y justo después de usar el gel para evitar la ingestión o la

extensión accidentales.

Duración del uso

Su médico le indicará durante cuánto tiempo debe usar Hyftor.

Si usa más Hyftor del que debe

Hyftor se aplica en la piel y la absorción al cuerpo es mínima. Esto hace que la sobredosis sea muy improbable.

Si aplica demasiado gel a una lesión, elimine con cuidado el exceso de gel con papel absorbente y tire el papel.

Si usted o cualquier otra persona ingieren el gel, póngase en contacto con su médico inmediatamente.

Si olvidó usar Hyftor

Si olvida usar el medicamento por la mañana, aplique el gel en cuanto se acuerde inmediatamente antes de la cena del mismo día. Después de la cena, solo administre Hyftor al acostarse ese día. Si olvida usar el medicamento al acostarse, omita esa dosis. No aplique más gel para compensar una dosis olvidada.

Si interrumpe el tratamiento con Hyftor

Su médico le indicará durante cuánto tiempo debe usar Hyftor y cuándo puede interrumpir el tratamiento. No interrumpa el tratamiento sin consultar a su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- sequedad de la piel
- picor en la piel
- acné
- irritación en el lugar de aplicación, tal como enrojecimiento, ardor, escozor, picor, hinchazón y/o entumecimiento

Frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas)

- sangrado en el lugar de aplicación
- sensación anormal, incluido en el lugar de aplicación, tal como entumecimiento, hormigueo, cosquilleo y picor
- hinchazón en el lugar de aplicación
- eccema caracterizado por cambios que se producen cuando la piel está anormalmente seca, roja, pruriginosa y agrietada
- quiste dérmico (quiste que contiene tejido sólido o estructuras tales como pelo)
- erupción cutánea, erupción cutánea pruriginosa
- descamación de la piel
- irritación cutánea
- enrojecimiento
- sangrado de la piel
- dermatitis (inflamación de la piel), que incluye dermatitis de contacto (inflamación de la piel tras el contacto con el medicamento), dermatitis acneiforme (inflamación de la piel con bultos pequeños similares al acné), dermatitis seborreica (trastorno de la piel que afecta a la cabeza, con piel escamosa y roja) y dermatitis solar (inflamación de la piel tras la exposición a la luz del sol)
- piel seca, dura y escamosa

- urticaria
- nódulos
- furúnculos
- tiña versicolor (una infección por hongos de la piel)
- inflamación de la mucosa de la boca
- aumento de la sensibilidad a la luz
- enrojecimiento del párpado
- ojo rojo
- irritación ocular
- conjuntivitis (enrojecimiento y molestias en el ojo)
- inflamación de los folículos pilosos
- sensación tal como entumecimiento, cosquilleo y hormigueo
- molestias nasales

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Hyftor

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en el tubo después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

Conservar en el tubo original para protegerlo de la luz.

Mantener alejado del fuego.

Tire el tubo y el gel restante 4 semanas después de su primera apertura.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Hyftor

- El principio activo es sirólimus. Cada gramo de gel contiene 2 mg de sirólimus.
- Los demás componentes son carbómero, etanol anhidro, trolamina y agua purificada (ver sección 2 “Hyftor contiene alcohol”).

Aspecto del producto y contenido del envase

Hyftor es un gel transparente e incoloro. Se presenta en un tubo de aluminio que contiene 10 g de gel.

Tamaño del envase: 1 tubo

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

HWI pharma services GmbH
Straßburger Straße 77
77767 Appenweier
Alemania

Fecha de la última revisión de este prospecto:**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. También existen enlaces a otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.