**I. MELLÉKLET**

**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Hyftor 2 mg/g gél

**2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL**

2 mg szirolimuszt tartalmaz 1 gramm gélben.

Ismert hatású segédanyag

458 mg etanolt tartalmaz 1 gramm gélben.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

**3. GYÓGYSZERFORMA**

Gél

Színtelen, átlátszó gél.

**4. KLINIKAI JELLEMZŐK**

**4.1 Terápiás javallatok**

A Hyftor a komplex sclerosis tuberosához kapcsolódó facialis angiofibroma kezelésére javallott felnőtteknél és 6 éves és idősebb gyermekeknél és serdülőknél.

**4.2 Adagolás és alkalmazás**

Adagolás

Naponta 2-szer (reggel és lefekvés előtt) alkalmazandó az érintett területen. A gél csak az angiofibromával érintett bőrfelületeken alkalmazható.

125 mg gél (vagy 0,5 cm gél, amely megfelel 0,25 mg szirolimusznak) alkalmazandó az arcon az elváltozás 50 cm2-es felületén.

A maximális ajánlott napi adag az arcon:

* 6‑11 éves betegek számára legfeljebb 600 mg gél (1,2 mg szirolimusz), amely megfelel közel 2 cm gélcsíknak naponta.
* ≥ 12 éves betegek számára legfeljebb 800 mg gél (1,6 mg szirolimusz), amely megfelel közel 2,5 cm gélcsíknak naponta.

Az adagot két egyenlő részre osztva naponta kétszer kell alkalmazni.

*Kihagyott dózis*

Ha a reggeli dózis kimaradt, azonnal alkalmazni kell, amint a betegnek eszébe jut, amennyiben ez még ugyanazon a napon vacsora előtt történik. Ellenkező esetben kizárólag az esti dózist kell alkalmazni aznap. Ha az esti dózis maradt ki, azt nem kell pótolni később.

*Különleges betegcsoportok*

*Idősek*

Idős (≥ 65 éves) betegeknél nincs szükség a dózis módosítására (lásd 5.2 pont).

*Vesekárosodás*

Vesekárosodásban szenvedő betegekkel nem végeztek klinikai vizsgálatot. Azonban nincs szükség dózismódosításra ebben a betegpopulációban, a Hyftor alkalmazása esetén ugyanis a szirolimusz szisztémás expozíciója alacsony.

*Májkárosodás*

Májkárosodásban szenvedő betegekkel nem végeztek klinikai vizsgálatot. Azonban nincs szükség dózismódosításra ebben a betegpopulációban, a Hyftor alkalmazása esetén ugyanis a szirolimusz szisztémás expozíciója alacsony (lásd 4.4 pont).

*Gyermekek és serdülők*

Az adagolás megegyezik felnőtteknél és 12 éves és idősebb gyermekeknél és serdülőknél (naponta legfeljebb összesen 800 mg gél).

A maximális dózis 6‑11 éves gyermekeknél naponta összesen 600 mg gél.

A Hyftor biztonságosságát és hatásosságát 6 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatokat lásd az 5.2 pontban, de az adagolásra vonatkozóan nem adható ajánlás.

Az alkalmazás módja

Kizárólag külsőleges alkalmazásra.

Kizárólag a facialis angiofibroma által érintett területen alkalmazandó (lásd 4.4 pont).

A gélt vékony rétegben kell felvinni az érintett területre, majd finoman bemasszírozni.

Az alkalmazás helyét nem szabad lefedni (bekötni).

A gél nem alkalmazható a szem környékén és a szemhéjakon (lásd 4.4 pont).

Ha a kezelés hatástalan, a Hyftor alkalmazását 12 hét után le kell állítani.

A gél alkalmazása előtt és után gondosan kezet kell mosni, hogy biztosítsuk, nem marad gél a tenyéren, amelyet azután véletlen lenyelhet a beteg, illetve elkerüljük, hogy a szirolimusz más testrészre vagy más személy testére kerüljön.

**4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

**4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

Immunszuppresszált betegek

Bár a szisztémás expozíció sokkal alacsonyabb a Hyftor topicalis alkalmazását követően, mint a szirolimusszal végzett szisztémás kezelés után, elővigyázatosságból a gélt nem szabad immunkompromittált felnőtteknél, gyermekeknél és serdülőknél alkalmazni.

Nyálkahártya és sérült bőrfelület

A Hyftor nem alkalmazható sebeken, irritált bőrfelületen vagy olyan bőrfelületen, melyen klinikailag igazolt fertőzés áll fenn, valamint olyan betegeknél, akiknél ismert a bőrbarrier károsodása.

Kerülni kell a szemmel vagy nyálkahártyával (száj, orr) való érintkezést. Ezért a gél nem alkalmazható a szem környékén és a szemhéjakon.

Fényérzékenység

Fényérzékenységi reakciókat figyeltek meg Hyftorral kezelt betegeknél (lásd 4.8 és 5.3 pont). Ezért a betegeknek kerülniük kell a természetes napfényt vagy a mesterséges UV-sugárzást a kezelés során. A kezelőorvosok hívja fel a beteg figyelmét a megfelelő fényvédelemre, például a napon töltött idő minimalizálására, fényvédő termék alkalmazására, valamint a bőr megfelelő ruházattal és/vagy fejfedővel való védelmére.

Bőrrák

Bőrrákot figyeltek meg hosszan tartó orális szirolimusz-kezelést követően preklinikai vizsgálatokban (lásd 5.3 pont), valamint immunszuppresszív kezelés keretében szirolimusszal szisztémásan kezelt betegeknél. Bár a szirolimusz géllel végzett kezelés során a szisztémás expozíció sokkal alacsonyabb, mint a szisztémás szirolimusz-kezelés esetén, a kezelés során javasolt kerülni vagy minimalizálni a természetes napfény, illetve a mesterséges UV-sugárzás expozícióját a fényérzékenység megelőzésére javasolt fenti módszerekkel.

Lymphoproliferatív betegségek

Az immunszuppresszív szerek krónikus szisztémás alkalmazásából eredő lymphoproliferatív betegségekről számoltak be betegeknél.

Súlyos májkárosodás

A szirolimusz a májban metabolizálódik, és topicalis alkalmazást követően koncentrációja a vérben alacsony. Súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél elővigyázatosságból a kezelést le kell állítani bármilyen esetleges szisztémás mellékhatást esetén.

Hyperlipidaemia

A szirolimusz-kezelés során, különösen orális alkalmazást követően emelkedett szérum koleszterin-, illetve trigliceridszintet figyeltek meg. Igazolt hyperlipidaemiában szenvedő betegeknél a szirolimusz géllel végzett kezelés alatt rendszeresen ellenőrizni kell a vér lipidszintjeit.

Ismert hatású segédanyagok

*Etanol*

Ez a készítmény 458 mg etanolt tartalmaz grammonként. Sérült bőrfelületen égő érzést okozhat.

**4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók**

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

A szirolimuszt erősen metabolizálja a CYP3A4 izoenzim, és a multidrug efflux pumpának, a P‑glikoproteinnek (P‑gp) szubsztrátja. Ezen kívül a szirolimuszról kimutatták, hogy gátolja az emberi máj mikroszomális citokróm P450 CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 és CYP3A4/5 enzimeit *in vitro*. A topicalis alkalmazás utáni alacsony szisztémás expozíció fényében nem várható, hogy klinikailag jelentős kölcsönhatások alakulnak ki, de a Hyftor-t óvatosan kell alkalmazni azoknál a betegeknél, akik egyidejűleg bizonyos gyógyszereket szednek. A lehetséges mellékhatásokat figyelemmel kell kísérni, és ezek észlelése esetén a kezelést meg kell szakítani.

A kezelés alatt a fényvédők kivételével semmilyen más topicalis kezelést nem szabad alkalmazni a facialis angiofibromával érintett bőrfelületeken.

Vakcináció

A kezelés során előfordulhat, hogy a vakcinák hatásossága csökken. Hyftor-kezelés során kerülni kell az élő kórokozót tartalmazó vakcinák alkalmazását.

Orális fogamzásgátlók

A Hyftor-ral és orális fogamzásgátlókkal interakciós vizsgálatokat nem végeztek. Mivel a szirolimusz szisztémás expozíciója topicalis Hyftor-kezelés során alacsony, farmakokinetikai gyógyszerkölcsönhatások kialakulása nem valószínű. Hosszú távú Hyftor-kezelés során nem zárható ki teljes mértékben az olyan farmakokinetikai változások lehetősége, amelyek befolyásolhatják az orális fogamzásgátló hatásosságát. Ezért a betegeknek javasolni kell, hogy a kezelés során alkalmazzanak nem hormonális fogamzásgátló módszereket.

**4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

Terhesség

A Hyftor terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre megfelelő mennyiségű információ, vagy korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Állatkísérletek során szisztémás alkalmazást követően reproduktív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont).

A Hyftor alkalmazása nem javasolt terhesség alatt, kivéve, ha a nő klinikai állapota szükségessé teszi a szirolimusz-kezelést.

Szoptatás

A rendelkezésre álló, patkányokkal végzett állatkísérletek során nyert farmakokinetikai adatok szerint a szisztémás alkalmazott szirolimusz kiválasztódik az anyatejbe. Nem ismert, hogy a szirolimusz kiválasztódik-e a humán anyatejbe, bár klinikai adatok alapján a Hyftor alkalmazását követően a szisztémás expozíció alacsony.

A Hyftor alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést / tartózkodnak a kezeléstől – figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermek, valamint a terápia előnyét az anya szempontjából.

Termékenység

A spermiogram paramétereinek romlását figyelték meg néhány szisztémás szirolimusz-kezelésben részesülő betegnél. Ezek a hatások a szisztémás szirolimusz-kezelés leállítását követően a legtöbb esetben reverzibilisek voltak.

**4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Hyftor nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

**4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakrabban jelentett mellékhatások a bőrirritáció volt, ideértve az alkalmazás helyén fellépő irritációt (34,7%), bőrszárazságot (33,7%), acnét (19,4%) és pruritust (11,2%). Általában ezek a mellékhatások enyhék vagy közepesen súlyosak, nem súlyosak voltak, és nem vezettek a kezelés leállításához.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A klinikai vizsgálatokban jelentett mellékhatások szervrendszeri kategóriák és gyakoriság szerint csoportosított felsorolása az 1. táblázatban olvasható. A gyakoriságot az alábbi útmutatás szerint kell meghatározni: nagyon gyakori (≥ 1/10), gyakori (≥ 1/100 – < 1/10), nem gyakori (≥ 1/1000 – < 1/100), ritka (≥ 1/10 000 – < 1/1000), nagyon ritka (< 1/10 000) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági csoportokon belül a mellékhatások súlyosság szerint csökkenő sorrendben szerepelnek.

**1. táblázat: Mellékhatások**

| **Szervrendszeri kategória** | **Nagyon gyakori** | **Gyakori** |
| --- | --- | --- |
| Fertőző betegségek és parazitafertőzések |  | Conjunctivitis;Folliculitis;Furunculus;Tinea versicolor |
| Szembetegségek és szemészeti tünetek |  | Szemirritáció;Szemhéj erythema;Ocularis hyperaemia |
| Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek |  | Nasalis diszkomfortérzés |
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek |  | Stomatitis |
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei | Bőrszárazság;Pruritus;Acne | Asteatosis;Dermatitis;Kontakt dermatitis;Acneiform dermatitis;Dermoid ciszta;Ekzema;Papula;Fényérzékenységi reakciók;Viszkető kiütés;Seborrhoeás dermatitis;Dermatitis solaris;Urticaria;Xeroderma;Erythema;Bőrkiütés;Bőrhámlás;Bőrirritáció;Bőrvérzés |
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók | Az alkalmazás helyén fellépő irritáció | Az alkalmazás helyén fellépő vérzés;Az alkalmazás helyén fellépő paresthesia;Az alkalmazás helyén fellépő duzzanat |
| Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények |  | Bőrabrázió |

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

*Az alkalmazás helyén fellépő irritáció*

Az alkalmazás helyén fellépő irritáció enyhe vagy közepesen súlyos formája a klinikai vizsgálatok során a szirolimusz géllel kezelt betegek 34,7%-ánál fordult elő. Az alkalmazás helyén fellépő irritáció nem tette szükségessé a gyógyszeres kezelés leállítását.

*Bőrszárazság*

A klinikai vizsgálatok során a szirolimusz géllel kezelt betegek 33,7%-ánál fordult elő enyhe vagy közepesen súlyos bőrszárazság. A bőrszárazság nem tette szükségessé a gyógyszeres kezelés leállítását.

*Acne*

A klinikai vizsgálatok során a szirolimusz géllel kezelt betegek 19,4%-ánál fordult elő acne. Az acne enyhe vagy közepesen súlyos volt, súlyos acnét nem jelentettek. Az acne/acneiform dermatitis nem tette szükségessé a gyógyszeres kezelés leállítását.

*Pruritus*

A klinikai vizsgálatok során a szirolimusz géllel kezelt betegek 11,2%-ánál fordult elő enyhe vagy közepesen súlyos pruritus. A pruritus nem tette szükségessé a gyógyszeres kezelés leállítását.

Gyermekek és serdülők

A klinikai fejlesztés során nem észleltek különbséget a biztonságosságban a 6 éves és idősebb gyermekek és serdülők, valamint felnőttek között egy III. fázisú vizsgálatban, amelyben 27, ≤ 18 éves beteg vett részt (Hyftor: n = 13), illetve egy hosszú távú vizsgálatban, amelyben 50, ≤ 18 éves beteg vett részt (Hyftor: minden résztvevő).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

**4.9 Túladagolás**

Véletlen lenyelés esetén a szokásos általános szupportív terápia alkalmazása megfelelő. Rossz vízoldékonysága, valamint erős vörösvértest- és plazmafehérje-kötődése miatt a szirolimusz nem dializálható jelentős mértékben.

**5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

**5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: Proteinkináz-inhibitorok, a rapamicin (mTOR) kináz inhibitorok emlős célfehérjéi; ATC kód: L01EG04

Hatásmechanizmus

A szirolimusz pontos hatásmechanizmusa a komplex sclerosis tuberosához kapcsolódó angiofibroma kezelésében nem teljesen ismert.

Általában a szirolimusz gátolja az mTOR, egy szerin/treonin protein kináz aktivitását. Az mTOR a foszfatidil-inozitol‑3‑kinázzal (PI3K) kapcsolatos kináz család tagja, és a sejt metabolizmusának, növekedésének és proliferációjának szabályozásáért felelős. A sejtekben a szirolimusz az immunophilinhez, az FK-kötő fehérje‑12-höz (FKBP‑12) kötődik, és egy immunszuppresszív komplexet hoz létre. Ez a komplex az mTOR-hoz kötődik, és gátolja annak aktivációját.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A szirolimusz gélt egy III. fázisú, randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban értékelték (NPC‑12G‑1).

Ebben a vizsgálatban 6 éves és idősebb, komplex sclerosis tuberosában szenvedő betegek vettek részt, akiknél ≥ 3 facialis, vörös angiofibromás (AF) elváltozás volt jelen, amelyek átmérője ≥ 2 mm volt, és akik korábban nem részesültek lézeres vagy sebészeti kezelésben. Kizárták azokat a betegeket, akiknél az angiofibromás elváltozás területén vagy környékén olyan klinikai leleteket észleltek, mint az erózió, fekély és eruptio, amelyek befolyásolhatják a biztonságosság vagy a hatásosság értékelését.

A szirolimusz gélt (vagy a megfelelő placebót) naponta kétszer alkalmazták a facialis AF‑elváltozásokon 12 héten keresztül, 125 mg Hyftor gélt (amely megfelel 0,25 mg szirolimusznak) alkalmaztak 50 cm2 érintett bőrfelületenként. Nem engedélyezték olyan egyéb gyógyszerek alkalmazását, amelyek terápiás hatással lehettek volna a komplex sclerosis tuberosához kapcsolódó AF-re.

Összesen 62 beteget vontak be (30 beteget a szirolimusz gél csoportba és 32 beteget a placebocsoportba). Az átlagos életkor 21,6 év volt a szirolimuszgél-csoportban és 23,3 év a placebocsoportban, és a gyermekek és serdülők a teljes vizsgálati populáció 44%-át tették ki.

A vizsgálat eredményei statisztikailag szignifikáns növekedést mutattak az összesített AF-javulásban (amelyet az AF méretében és az AF vörösségének mértékében tapasztalt egyidejű javulásként határoztak meg) a szirolimusz géllel végzett kezelés 12. hétében a placebokezeléshez képest, a független felülvizsgáló bizottság (independent review committee, IRC) értékelése alapján. A responderek, vagyis a javulást vagy jelentős javulást mutató betegek aránya 60% volt szirolimusz géllel végzett kezelés esetén és 0% placebo esetén (lásd 2. táblázat).

2. táblázat: Hatásossági eredmények az NPC‑12G‑1 vizsgálatban: összesített AF-javulás az IRC értékelése alapján a 12. héten

|  | Szirolimusz gél | Placebo |
| --- | --- | --- |
| Betegek, n (%) | 30 (100,0) | 32 (100,0) |
| Jelentősen javult | 5 (16,7) | 0 |
| Javult | 13 (43,3) | 0 |
| Kismértékben javult | 11 (36,7) | 5 (15,6) |
| Változatlan | 1 (3,3) | 26 (81,3) |
| Kismértékben súlyosbodott | 0 | 0 |
| Súlyosbodott | 0 | 0 |
| Nem értékelt | 0 | 1 (3,1) |
| p‑érték (Wilcoxon-féle rangösszegpróba) | < 0,001 |

Az AF méretében a 12. héten a kiinduláshoz viszonyítva jelentős javulás vagy javulás volt látható a szirolimusz géllel kezelt betegek 60%-ánál (95%-os konfidenciaintervallum [CI]: 41%–77%), ezzel szemben a placebóval kezelt betegeknél ez az arány 3% (95%-os CI: 0%–11%) volt. Az AF vörösségének mértékében a 12. héten a kiinduláshoz viszonyítva (az IRC értékelése alapján) jelentős javulás vagy javulás volt látható a szirolimusz géllel kezelt betegek 40%-ánál (95%-os CI: 23%–59%), ezzel szemben a placebóval kezelt betegeknél ez az arány 0% (95%-os CI: 0%–11%) volt. A 3. táblázat összefoglalja a hatásosságot a különböző korcsoportok szerint.

3. táblázat: Hatásossági eredmények az NPC‑12G‑1 vizsgálatban: összesített AF-javulás az IRC értékelése alapján a 12. héten, életkor szerint. A bemutatott adatok „jelentősen javult” és „javult” kimenetelt mutatnak.

|  | Szirolimusz gél | Placebo | p‑érték\* |
| --- | --- | --- | --- |
| 6–11 éves | 5/6 (83,3%) | 0/6 (0,0%) | 0,004 |
| 12–17 éves | 6/7 (85,7%) | 0/6 (0,0%) | 0,010 |
| ≥ 18 éves | 7/17 (41,2%) | 0/20 (0,0%) | 0,000 |

\* Wilcoxon-féle kétmintás próba

**5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

Felszívódás

A III. fázisú vizsgálatban az angiofibromával kezelt betegek 70%-ánál mérhető volt a szirolimusz plazmakoncentrációja 12 hét kezelés után (tartomány: 0,11–0,50 ng/ml). Az 52 hetes hosszú távú vizsgálatban a vérmintákat előre meghatározott időpontokban gyűjtötték, és a maximális szirolimusz-koncentráció felnőtteknél bármely időpontban mérve 3,27 ng/ml volt, míg gyermekeknél és serdülőknél a maximális szirolimusz-koncentráció bármely időpontban mérve 1,80 ng/ml volt.

Eloszlás

Szisztémásan alkalmazott szirolimusz esetén a terminális felezési idő stabil állapotú vesetranszplantált betegeknél többszöri orális dózist követően 62 ± 16 óra volt.

A 36-os vér-plazma arány arra utal, hogy a szirolimusz nagymértékben particionálódik a vér alakos elemeiben.

Biotranszformáció

A szirolimusz mind a citokróm CYP3A4, mind a P‑gp szubsztrátja. A szirolimusz nagymértékben metabolizálódik O‑demetiláció és/vagy hidroxiláció révén. Hét fő metabolit, köztük hidroxil-, dimetil- és hidroxi-dimetil-származékok azonosíthatók a teljes vérben. A szirolimusz a fő összetevő a humán teljes vérben, és az immunszuppresszív aktivitás több mint 90%-áért felelős.

Elimináció

A szirolimusz elsősorban a májon át, a széklettel választódik ki. Egyszeri [14C]‑szirolimusz-dózis beadása után egészséges önkénteseknél a radioaktivitás jelentős része (91,1%) a székletből volt visszanyerhető, és a vizeletbe csak kis mennyiség (2,2%) választódott ki.

*Különleges betegcsoportok*

*Idősek*

A szirolimusz géllel végzett klinikai vizsgálatokban nem vett részt 65 éves vagy idősebb beteg, ezért nem áll rendelkezésre farmakokinetikai adat a szirolimusz gél alkalmazásával kapcsolatban 65 éves vagy idősebb betegeknél (lásd 4.2 pont).

*Vesekárosodás*

Farmakokinetikai adatok nem állnak rendelkezésre vesekárosodásban szenvedő betegek esetén.

*Májkárosodás*

Farmakokinetikai adatok nem állnak rendelkezésre májkárosodásban szenvedő betegek esetén.

*Gyermekek és serdülők*

A szirolimusz vérkoncentrációjának leíró statisztikai adatai nem mutattak lényeges különbséget 4 és 12 hetes kezelés után a dózis beadását követően vett mintákban felnőtteknél és 6–11 éves, illetve 12–17 éves gyermekek és serdülők esetén.

**5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

Ismételt dózisú toxicitás és lokális tolerancia

Naponta kétszer 2 mg/g és 8 mg/g szirolimusz géllel 9 hónapon keresztül kezelt cynomolgus majmokban toxikus hatásokat figyeltek meg egy 8 mg/g géllel kezelt hím majomnál és egy 2 mg/g géllel kezelt nősténynél a szirolimusz szisztémás adagolása után tapasztalt klinikai expozícióhoz hasonló és a klinikai alkalmazás szempontjából esetlegesen releváns expozíciós szintek mellett. Ezek a toxikus hatások a következők voltak: typhlitis, colitis és rectitis, a vese proximalis tubularis epitheliumának vacuolisatiója, a distalis tubulus és a gyűjtőcsatornák dilatációja, a mellékvesék megnagyobbodása és a zona fasciculata hypertrophiája/eosinophiliája, a csontvelő hypocellularitása, a csecsemőmirigy, a nyirokcsomók és a lép fehér pulpájának atrophiája, az exokrin hasnyálmirigy és a submandibularis mirigy acinaris atrophiája.

A szirolimusszal végzett szisztémás kezelést követően hasnyálmirigy szigetsejtek vacuolisatióját, heretubulusok degenerációját, gastrointestinalis fekélyképződést, csonttöréseket és callusképződést, a májban haematopoesist és pulmonalis foszfolipidózist figyeltek meg.

Tengerimalacokkal végzett lokális toleranciavizsgálatok során fényérzékenységhez hasonló reakciókat figyeltek meg.

Mutagenitás

A szirolimusz nem bizonyult mutagénnek az *in vitro* bakteriális reverz mutációs vizsgálatok, a kínai hörcsög ovariumsejt kromoszóma aberrációs vizsgálat, az egér lymphoma sejt forward (előremutató) mutációs vizsgálat vagy az *in vivo* egér micronucleus vizsgálat egyikében sem.

Karcinogenitás

A szirolimusz szisztémás adagolásával egereken és patkányokon végzett hosszú távú karcinogenitási vizsgálatok a lymphomák (hím és nőstény egér), hepatocelluláris adenoma és carcinoma (hím egér) és granulocytás leukaemia (nőstény egér) magasabb előfordulási gyakoriságát mutatták. Egereknél a krónikus fekélyes bőrelváltozások száma emelkedett. A változások összefüggésben lehetnek a krónikus immunszuppresszióval. Patkányoknál here interstitialis sejtek adenomáját figyelték meg.

Egy kétlépcsős bőr karcinogenesis biológiai vizsgálat egereknél nem mutatott ki szövetszaporulatot a bőrben 2 mg/g vagy 8 mg/g szirolimusz gél alkalmazása után, ami arra utal, hogy a szirolimusz gél nem vált ki bőr karcinogenesist dimetil-benz[a]antracén (DMBA) kezelés után.

Reprodukciós toxicitás

A szirolimusz szisztémás adagolásával végzett reprodukciós toxicitási vizsgálatok során csökkent termékenységet figyeltek meg hím patkányoknál. Egy 13 hetes patkányokkal végzett állatkísérletben a spermiumok számának részben reverzibilis csökkenéséről számoltak be. Patkányokkal és majmokkal végzett vizsgálatok során a herék tömegének csökkenését és/vagy szövettani elváltozásokat (pl. tubularis atrophiát és tubularis óriássejteket) figyeltek meg. Patkányoknál a szirolimusz embrio-/foetotoxicitást okozott, amely mortalitásban és alacsonyabb magzati tömegben nyilvánult meg (késleltetett csontképződéssel együtt).

**6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

**6.1 Segédanyagok felsorolása**

Karbomer

Vízmentes etanol

Trolamin

Tisztított víz

**6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

**6.3 Felhasználhatósági időtartam**

15 hónap

Felhasználhatósági időtartam az első felbontás után: 4 hét.

**6.4 Különleges tárolási előírások**

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Tűztől távol tartandó.

**6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

Nagy sűrűségű polietilén (HDPE) kupakkal lezárt alumínium tubus.

Kiszerelés: 1 darab 10 g gélt tartalmazó tubus.

**6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve az annak alkalmazásához felhasznált anyagok megsemmisítését a citotoxikus készítményekre vonatkozó előírások, valamint a veszélyes hulladékok eltávolítására vonatkozó hatályos jogszabályok szerint kell végrehajtani.

**7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

Plusultra pharma GmbH

Fritz-Vomfelde-Str. 36

40547 Düsseldorf

Németország

**8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/23/1723/001

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2023. május 15.

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

**II. MELLÉKLET**

**A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**

**B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

**C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**

**D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

**A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

HWI pharma services GmbH

Straßburger Straße 77

77767 Appenweier

Németország

**B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

**C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**

* **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

**D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

* **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

* ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
* ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

**III. MELLÉKLET**

**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

**A. CÍMKESZÖVEG**

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**KÜLSŐ DOBOZ**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Hyftor 2 mg/g gél

szirolimusz

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

2 mg szirolimuszt tartalmaz 1 gramm gélben.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Segédanyagok: karbomer, vízmentes etanol, trolamin és tisztított víz.

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Gél

10 g

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Kizárólag külsőleges alkalmazásra.

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

Az első felbontás után 4 héttel ártalmatlanítsa a tubust.

Felbontás dátuma:

Ártalmatlanítás dátuma:

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Hűtőszekrényben tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Tűztől távol tartandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Plusultra pharma GmbH

Fritz-Vomfelde-Straße 36

40547 Düsseldorf

Németország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/23/1723/001

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Hyftor

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC

SN

NN

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**TUBUS**

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Hyftor 2 mg/g gél

szirolimusz

Kizárólag külsőleges alkalmazásra.

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

Az első felbontás után 4 héttel semmisítse meg a tubust.

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. A TARTALOM TÖMEGRE VONATKOZTATVA**

10 g

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

Hűtőszekrényben tárolandó.

**B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

**Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára**

**Hyftor 2 mg/g gél**

szirolimusz

**Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

* Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
* További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
* Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
* Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

**A betegtájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer a Hyftor és milyen betegségek esetén alkalmazható?

2. Tudnivalók a Hyftor alkalmazása előtt

3. Hogyan kell alkalmazni a Hyftor-t?

4. Lehetséges mellékhatások

5. Hogyan kell a Hyftor-t tárolni?

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

**1. Milyen típusú gyógyszer a Hyftor és milyen betegségek esetén alkalmazható?**

A Hyftor hatóanyaga a szirolimusz, egy olyan gyógyszer, amely csökkenti az immunrendszer aktivitását.

Komplex szklerózis tuberózában szenvedő betegeknél az immunrendszer működését szabályozó egyik fehérje, az m‑TOR fokozottan működik. Az m‑TOR fokozott működésének gátlásával a Hyftor szabályozza a sejtnövekedést és csökkenti az angiofibrómák számát és méretét.

A Hyftor a komplex szklerózis tuberózához társuló angiofibróma kezelésére javallott felnőtteknél és 6 éves és idősebb gyermekeknél és serdülőknél. A komplex szklerózis tuberóza egy ritka genetikai betegség, amelyben nem rosszindulatú daganatok alakulnak ki különböző szervekben, ideértve az agyat és a bőrt. A betegség arcot érintő (úgynevezett faciális) angiofibrómát okoz, ami egy nem rosszindulatú elváltozás (szövetszaporulat) az arc bőrén vagy a nyálkahártyákon (nedves testfelületeken, például a szájüregben).

**2. Tudnivalók a Hyftor alkalmazása előtt**

**Ne alkalmazza a Hyftor-t,** ha allergiás a szirolimuszra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

**Figyelmeztetések és óvintézkedések**

A Hyftor alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével:

* ha az immunrendszere legyengült
* ha súlyosan csökkent a májfunkciója

Kerülje a Hyftor szembe jutását, a száj és az orr nyálkahártyájával vagy sebekkel való érintkezését. Hasonlóképpen nem alkalmazható irritált, fertőzött vagy más módon sérült bőrön.

Véletlen érintkezés esetén a gél azonnali lemosása javasolt.

Ne tegye ki a Hyftorral kezelt bőrfelületet közvetlen napfénynek, mert az mellékhatásokat okozhat a bőrön. Ez magában foglalja mind a természetes napfényt, mind a mesterséges (például a szoláriumban alkalmazott) UV-sugárzást. Kezelőorvosa tanácsot ad a megfelelő fényvédelemmel kapcsolatban, például fényvédő termékek használatáról és a bőr megfelelő ruházattal és/vagy fejfedővel való takarásáról.

**Gyermekek**

Ne alkalmazza a Hyftor-t 6 évesnél fiatalabb gyermekeknél, mert a gyógyszer biztonságosságát és hatásosságát nem vizsgálták ebben a korcsoportban.

**Egyéb gyógyszerek és a Hyftor**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Ne alkalmazzon más gyógyszert a Hyftor-ral kezelt bőrterületen.

**Terhesség és szoptatás**

A Hyftor alkalmazása nem javasolt terhesség alatt, kivéve, ha kezelőorvosa szerint a kezelés előnyei meghaladják a kockázatokat. A Hyftor terhességbeli alkalmazásáról nem áll rendelkezésre információ.

Fogamzóképes nőknek Hyftor-kezelés során biztonságos fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk.

Nem ismert, hogy a szirolimusz kiválasztódik-e az anyatejbe a Hyftor alkalmazása után. Önnek és kezelőorvosának el kell döntenie, hogy felfüggeszti-e a szoptatást, vagy megszakítja/nem kezdi el a Hyftor-kezelést – figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermek, valamint a kezelés előnyét az anya szempontjából.

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

**A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Ez a gyógyszer várhatóan nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

**A Hyftor alkoholt tartalmaz**

Ez a készítmény 458 mg alkoholt (etanolt) tartalmaz grammonként.Sérült bőrfelületen égő érzést okozhat.

**3. Hogyan kell alkalmazni a Hyftor-t?**

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

**A készítmény ajánlott adagja**

Kezelőorvosa vagy gyógyszerésze megmutatja Önnek, mennyi gélt kell használnia.

Naponta kétszer körülbelül 0,5 cm gélcsík alkalmazása javasolt egy közel 7×7 cm-es (50 cm2) elváltozás esetén.

A maximális ajánlott adag az arcon:

* 6–11 éves gyermekeknél: legfeljebb 1 cm gélcsík naponta kétszer,
* felnőtteknél és 12 éves vagy idősebb gyermekeknél és serdülőknél: legfeljebb 1,25 cm gélcsík naponta kétszer.

**Hogyan kell a Hyftor-t alkalmazni?**

A Hyftor gélt naponta kétszer (reggel és este) vékony rétegben kell felvinni az érintett bőrfelületre, majd finoman be kell masszírozni. A gélt reggel és este, lefekvés előtt kell alkalmazni. Kizárólag az angiofibrómával érintett bőrfelületen alkalmazandó. A Hyftor alkalmazása után ne fedje le az érintett bőrfelületet.

Gondosan mosson kezet a gél használata előtt és közvetlenül a használat után is, hogy elkerülje a gyógyszer véletlen bőrre jutását vagy lenyelését.

**A kezelés időtartama**

Kezelőorvosa tanácsokkal látja el Önt azzal kapcsolatban, hogy mennyi ideig kell a Hyftor-t használni.

**Ha az előírtnál több Hyftor-t alkalmazott**

A Hyftor-t a bőrön kell alkalmazni, és felszívódása a szervezetbe minimális. Ezért a túladagolás nagyon valószínűtlen.

Ha túl sok gélt alkalmaz az elváltozáson, óvatosan törölje le a felesleget egy papírtörlővel, majd dobja ki a papírt.

Ha Ön vagy bárki más véletlenül lenyel valamennyi gélt, azonnal lépjen kapcsolatba kezelőorvosával.

**Ha elfelejtette alkalmazni a Hyftor-t**

Ha elfelejti reggel alkalmazni a gélt, akkor alkalmazza, amint eszébe jut, még ugyanazon a napon az esti étkezés előtt. Az esti étkezés után már kizárólag lefekvéskor alkalmazza a Hyftor-t. Ha az esti adagot felejti el, hagyja ki azt az adagot. Ne alkalmazzon több gélt a kihagyott adag pótlására.

**Ha idő előtt abbahagyja a Hyftor alkalmazását**

Kezelőorvosa tanácsokkal látja el Önt azzal kapcsolatban, hogy mennyi ideig kell a Hyftor-t használni, és mikor kell abbahagyni a kezelést. Ne hagyja abba a kezelést anélkül, hogy előtte megbeszélné kezelőorvosával.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

**4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

**Nagyon gyakori** (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet)

* bőrszárazság
* viszketés
* akne
* irritáció az alkalmazás helyén, például vörösség, égő érzés, viszketés, duzzanat és/vagy zsibbadás

**Gyakori** (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

* az alkalmazás helyén fellépő vérzés
* kóros érzés, beleértve az alkalmazás helyén fellépő nem természetes érzést, például zsibbadást, szurkáló, tűszúrásszerű érzést és viszketést
* az alkalmazás helyén kialakuló duzzanat
* ekcéma, olyan elváltozássokkal, mint az érintett bőrfelület rendellenes szárazsága, vörössége, viszkető érzés és a bőr berepedezése
* dermoid ciszta (tömör szövetet vagy képleteket, például hajat tartalmazó ciszta)
* bőrkiütés, viszkető bőrkiütés
* bőr hámlása
* bőrirritáció
* kivörösödés
* bőrvérzés
* bőrgyulladás (dermatitisz), ideértve a kontakt dermatitiszt (gyulladás a bőrben, miután kapcsolatba került a gyógyszerrel), akneiform dermatitisz (gyulladás a bőrben kis akneszerű csomókkal), szeborreás dermatitisz (a fejbőrt érintő elváltozás, hámlással és bőrpírral), szoláris dermatitis (a napfénynek kitett területeken kialakuló bőrgyulladás)
* száraz, kemény és hámló bőr
* csalánkiütés
* csomók
* kelések
* tinea versicolour (gombás bőrfertőzés)
* a szájüreget borító hártya gyulladása
* fokozott fényérzékenység
* szemhéj vörössége
* szemvörösség
* szemirritáció
* kötőhártyagyulladás (vörösség és kellemetlen érzés a szemben)
* szőrtüsző-gyulladás
* zsibbadás, bizsergés és tűszúrásszerű érzés
* kellemetlen érzés az orrban

**Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

**5. Hogyan kell a Hyftor-t tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a tubuson feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti tubusban tárolandó.

Tűztől távol tartandó.

A felbontás után 4 héttel a tubust és a megmaradt gélt meg kell semmisíteni.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

**6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

**Mit tartalmaz a Hyftor?**

* A készítmény hatóanyaga a szirolimusz. 2 mg szirolimuszt tartalmaz 1 gramm gélben.
* Egyéb összetevők: karbomer, vízmentes etanol, trolamin és tisztított víz (lásd 2. pont „A Hyftor alkoholt tartalmaz”).

**Milyen a Hyftor külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

A Hyftor színtelen, átlátszó gél. 10 g gélt tartalmazó alumínium tubusban kerül forgalomba.

Kiszerelés: 1 tubus

**A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

Plusultra pharma GmbH

Fritz-Vomfelde-Str. 36

40547 Düsseldorf

Németország

**Gyártó**

HWI pharma services GmbH

Straßburger Straße 77

77767 Appenweier

Németország

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

**Egyéb információforrások**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (http://www.ema.europa.eu) található. Ugyanitt más, a ritka betegségekre és kezelésükre vonatkozó információt tartalmazó honlapok címei is megtalálhatók.