

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Hyftor 2 mg/g gel

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni grammo di gel contiene 2 mg di sirolimus.

Eccipiente con effetti noti

Ogni grammo di gel contiene 458 mg di etanolo.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Gel

Gel trasparente incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Hyftor è indicato per il trattamento degli angiofibromi facciali associati al complesso della sclerosi tuberosa in pazienti adulti e pediatrici di età pari o superiore a 6 anni.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Il medicinale deve essere applicato sull'area interessata due volte al giorno (al mattino e al momento di coricarsi). L'applicazione deve limitarsi alle aree di cute interessate dall'angiofibroma.

Ogni lesione da 50 cm² sul viso richiede la somministrazione di una dose da 125 mg di gel (o 0,5 cm di gel, corrispondenti a 0,25 mg di sirolimus).

La dose massima giornaliera raccomandata sul viso è:

- fino a 600 mg di gel (1,2 mg di sirolimus), corrispondenti a una striscia di gel di circa 2 cm al giorno, per i pazienti di età compresa tra 6-11 anni;
- fino a 800 mg di gel (1,6 mg di sirolimus), corrispondenti a una striscia di gel di circa 2,5 cm al giorno, per i pazienti di età $\geq$ 12 anni.

La dose deve essere suddivisa in due somministrazioni uguali.

Dosi mancate

In caso di dimenticanza della prima dose del mattino, il medicinale deve essere applicato immediatamente appena il paziente se ne rende conto, a condizione che ciò avvenga prima del pasto serale del giorno stesso. In caso contrario, quel giorno dovrà essere somministrata solo l'applicazione serale. In caso di dimenticanza dell'applicazione serale, questa non dovrà essere somministrata in un momento successivo della stessa giornata.

Popolazioni particolari

Anziani

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose in pazienti anziani (≥ 65 anni) (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Non sono stati effettuati studi formali in pazienti con compromissione renale. Tuttavia, poiché l'esposizione sistemica a sirolimus è bassa nei pazienti che usano Hyftor, non è richiesto alcun aggiustamento della dose in questa popolazione.

Compromissione epatica

Non sono stati effettuati studi formali in pazienti con compromissione epatica. Tuttavia, poiché l'esposizione sistemica a sirolimus è bassa nei pazienti che usano Hyftor, non è richiesto alcun aggiustamento della dose in questa popolazione (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

La posologia negli adulti e nei bambini di età pari o superiore a 12 anni è la stessa (fino a un totale di 800 mg di gel al giorno).

La dose massima nei pazienti di età compresa tra 6-11 anni è un totale di 600 mg di gel al giorno.

La sicurezza e l'efficacia di Hyftor nei bambini di età inferiore a 6 anni non sono state stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nel paragrafo 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Modo di somministrazione

Solo per uso cutaneo.

L'applicazione deve limitarsi alle aree interessate dalle lesioni dell'angiofibroma facciale (vedere paragrafo 4.4.).

Deve essere applicato uno strato sottile di gel sulla cute interessata e si deve massaggiare delicatamente.

La sede di applicazione non deve essere occlusa.

Il gel non deve essere applicato attorno agli occhi e sulle palpebre (vedere paragrafo 4.4).

Nel caso in cui non si osservi alcun effetto del trattamento, la somministrazione di Hyftor deve essere interrotta dopo 12 settimane.

È necessario lavare accuratamente le mani prima e dopo la somministrazione del gel, per assicurare che non vi siano residui di gel sulle mani che possano accidentalmente essere ingeriti o comportare l'esposizione a sirolimus di altre parti del corpo o di altre persone.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Pazienti immunosoppressi

Sebbene l'esposizione sistemica in seguito al trattamento topico con Hyftor sia notevolmente inferiore rispetto a quella conseguente al trattamento sistemico con sirolimus, come misura precauzionale il gel non deve essere usato in adulti e bambini immunocompromessi.

Membrane mucose e cute danneggiata

Hyftor non deve essere usato su ferite, cute irritata o cute con diagnosi clinicamente confermata di

infezioni, né in pazienti con difetti noti della barriera cutanea.

Deve essere evitato il contatto con gli occhi e le membrane mucose (bocca, naso). Pertanto, il gel non deve essere applicato attorno agli occhi e sulle palpebre.

Fotosensibilità

In pazienti trattati con Hyftor sono state osservate reazioni di fotosensibilità (vedere paragrafi 4.8 e 5.3). Pertanto, i pazienti devono evitare l'esposizione alla luce solare naturale o artificiale durante il periodo di trattamento. Il medico deve suggerire ai pazienti metodi di protezione solare adeguati, come la minimizzazione del tempo di esposizione al sole, l'uso di un prodotto con filtro di protezione e la copertura della cute con un indumento e/o un copricapo appropriato.

Tumori cutanei

È stata osservata l'insorgenza di tumori cutanei in seguito al trattamento a lungo termine con sirolimus per via orale in studi preclinici (vedere paragrafo 5.3) e nei pazienti trattati con terapie immunosoppressive per via sistemica. Sebbene l'esposizione sistemica durante il trattamento con sirolimus in gel sia notevolmente inferiore che con la somministrazione di sirolimus per via sistemica, i pazienti devono minimizzare o evitare l'esposizione alla luce solare naturale o artificiale durante la terapia, utilizzando le stesse misure illustrate precedentemente per prevenire la fotosensibilità.

Disordini linfoproliferativi

In alcuni pazienti sono stati segnalati disordini linfoproliferativi secondari all'uso cronico di agenti immunosoppressori per via sistemica.

Compromissione epatica severa

Sirolimus viene metabolizzato a livello epatico e le concentrazioni ematiche in seguito a somministrazione topica sono basse. Nei pazienti con compromissione epatica severa, come misura precauzionale, il trattamento deve essere interrotto nel caso in cui si osservino potenziali effetti indesiderati a livello sistemico.

Iperlipidemia

Durante il trattamento con sirolimus, in particolare in seguito a somministrazione orale, è stato osservato un aumento dei livelli sierici di colesterolo o trigliceridi. Nei pazienti con iperlipidemia accertata è necessario un monitoraggio regolare dei livelli ematici dei lipidi durante il trattamento con sirolimus in gel.

Eccipienti con effetti noti

Etanolo

Questo medicinale contiene 458 mg di etanolo in ogni grammo. Può causare sensazione di bruciore sulla pelle danneggiata.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

Sirolimus viene ampiamente metabolizzato attraverso l'isoenzima CYP3A4 ed è un substrato per la pompa di efflusso multifarmaco P-glicoproteina (P-gp). Inoltre, sirolimus ha dimostrato di inibire *in vitro* il sistema microsomiale epatico umano del citocromo P450 CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A4/5. Alla luce della bassa esposizione sistemica in seguito a somministrazione topica, non sono attese interazioni clinicamente rilevanti. Tuttavia, Hyftor deve essere impiegato con cautela in pazienti che assumono medicinali concomitanti. È necessario un monitoraggio delle potenziali reazioni

avverse. Se osservate, il trattamento deve essere interrotto.

Durante il trattamento non devono essere utilizzati altri trattamenti topici sulle lesioni da angiofibroma facciale, ad eccezione dei filtri solari.

Vaccinazione

Durante il trattamento con Hyftor, le vaccinazioni potrebbero risultare meno efficaci. La vaccinazione con vaccini vivi durante il trattamento deve essere evitata.

Contraccettivi orali

Non sono stati effettuati studi d'interazione tra Hyftor e contraccettivi orali. La bassa esposizione sistemica a sirolimus durante il trattamento topico con Hyftor rende improbabili eventuali interazioni farmacocinetiche. La possibilità di alterazioni della farmacocinetica in grado di influenzare l'efficacia dei contraccettivi orali durante il trattamento a lungo termine con Hyftor non può essere esclusa. Per questo motivo, alle pazienti deve essere raccomandato l'uso di metodi contraccettivi non ormonali durante il trattamento.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di Hyftor in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva in seguito a somministrazione sistemica (vedere paragrafo 5.3).

Hyftor non deve essere usato durante la gravidanza a meno che le condizioni cliniche della donna rendano necessario il trattamento con sirolimus.

Allattamento

I dati di farmacocinetica disponibili nei ratti hanno mostrato l'escrezione di sirolimus somministrato per via sistemica nel latte. Non è noto se sirolimus sia escreto nel latte materno, sebbene i dati clinici abbiano dimostrato una bassa esposizione sistemica in seguito alla somministrazione di Hyftor.

Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con Hyftor tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

In alcuni pazienti trattati con sirolimus per via sistemica sono state osservate alterazioni dei parametri spermatici. Nella maggior parte dei casi, questi effetti sono risultati reversibili dopo l'interruzione del trattamento sistemico con sirolimus.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Hyftor non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comunemente riportate hanno incluso casi di irritazione cutanea, tra cui irritazione in sede di applicazione (34,7%), cute secca (33,7%), acne (19,4%) e prurito (11,2%). Questi eventi sono stati generalmente di intensità lieve o moderata, non seri, e non hanno portato a un'interruzione del trattamento.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse riportate nel corso degli studi clinici sono elencate nella Tabella 1 in base alla classificazione per sistemi e organi e per categoria di frequenza, in base alla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), molto raro ($< 1/10\,000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna categoria di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1. Reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune
Infezioni ed infestazioni		Congiuntivite; Follicolite; Foruncolo; <i>Tinea versicolor</i>
Patologie dell'occhio		Irritazione oculare; Eritema della palpebra; Iperemia oculare
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Fastidio nasale
Patologie gastrointestinali		Stomatite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Cute secca; Prurito; Acne	Asteatosi; Dermatite; Dermatite da contatto; Dermatite acneiforme; Cisti del derma; Eczema; Papula; Reazione di fotosensibilità; Eruzione cutanea pruriginosa; Dermatite seborroica; Dermatite solare; Orticaria; Xeroderma; Eritema; Eruzione cutanea; Esfoliazione cutanea; Irritazione cutanea; Emorragia cutanea
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Irritazione in sede di applicazione	Emorragia in sede di applicazione; Parestesia in sede di applicazione; Tumefazione in sede di applicazione
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura		Abrasione cutanea

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Irritazione in sede di applicazione

Nel corso degli studi clinici si sono verificati casi di irritazione in sede di applicazione di intensità lieve o moderata nel 34,7% dei pazienti trattati con sirolimus in gel. L'irritazione in sede di applicazione non ha richiesto l'interruzione del trattamento con il medicinale.

Cute secca

Nel corso degli studi clinici, si sono verificati casi di cute secca di intensità lieve o moderata nel 33,7% dei pazienti trattati con sirolimus in gel. La cute secca non ha richiesto l'interruzione del trattamento con il medicinale.

Acne

Nel corso degli studi clinici, si sono verificati casi di acne complessivamente nel 19,4% dei pazienti trattati con sirolimus in gel. L'acne era di intensità lieve o moderata e non è stata osservata acne severa. L'acne/dermatite acneiforme non ha richiesto l'interruzione del trattamento con il medicinale.

Prurito

Nel corso degli studi clinici, si sono verificati casi di prurito di intensità lieve o moderata nell'11,2% dei pazienti trattati con sirolimus in gel. Il prurito non ha richiesto l'interruzione del trattamento con il medicinale.

Popolazione pediatrica

Durante lo sviluppo clinico non sono state riscontrate differenze in termini di sicurezza tra pazienti pediatrici di età pari o superiore a 6 anni e pazienti adulti inclusi in uno studio di fase III, tra cui 27 pazienti di età ≤ 18 anni (Hyftor: n = 13) e in uno studio a lungo termine che comprendeva 50 pazienti di età ≤ 18 anni (Hyftor: tutti).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

In caso di ingestione accidentale, possono essere impiegate misure di supporto generiche. A causa della scarsa solubilità in acqua e dell'elevato legame agli eritrociti e alle proteine plasmatiche, sirolimus non è dializzabile in misura significativa.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: inibitori della protein-chinasi, inibitori della chinasi bersaglio della rapamicina specifico per i mammiferi (mTOR), codice ATC: L01EG04

Meccanismo d'azione

Il meccanismo d'azione esatto di sirolimus nel trattamento degli angiofibromi nel complesso della sclerosi tuberosa non è del tutto noto.

In generale, sirolimus inibisce l'attivazione di mTOR, una serina/treonina chinasi appartenente alla famiglia delle chinasi correlate alle fosfatidilinositolo-3-chinasi (PI3K), che regola il metabolismo, la crescita e la proliferazione cellulari. Nelle cellule, sirolimus si lega a un'immunofilina denominata *FK Binding Protein-12* (FKBP-12) per creare un complesso con effetto immunosoppressivo. Questo complesso si lega a mTOR, inibendone l'attivazione.

Efficacia e sicurezza clinica

Sirolimus in gel è stato valutato nel corso di uno studio di fase III, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo (NPC-12G-1).

I pazienti arruolati in questo studio avevano un'età ≥ 6 anni, una diagnosi di complesso della sclerosi tuberosa con ≥ 3 lesioni da angiofibroma (AF) facciale di colore rosso di diametro ≥ 2 mm e non erano stati sottoposti a precedente terapia laser o trattamento chirurgico. Sono stati esclusi i pazienti che presentavano manifestazioni quali erosione, ulcerazione ed eruzione in corrispondenza della lesione da angiofibroma oppure attorno alla stessa, che potevano influire sulla valutazione dell'efficacia o della sicurezza.

Sirolimus in gel (o placebo corrispondente) è stato applicato sulle lesioni da AF facciale due volte al giorno per 12 settimane, utilizzando una quantità di Hyftor gel pari a 125 mg (corrispondente a 0,25 mg di sirolimus) su un'area di 50 cm² di cute interessata. Non erano consentiti altri medicinali che avessero un effetto di trattamento atteso degli AF associati al complesso della sclerosi tuberosa.

Sono stati arruolati, in totale, 62 pazienti (30 nel gruppo di trattamento con sirolimus in gel e 32 nel gruppo che riceveva placebo). L'età media era 21,6 anni nel gruppo sirolimus in gel e 23,3 anni nel gruppo placebo. I pazienti pediatrici rappresentavano il 44% della popolazione complessiva dello studio.

I risultati dello studio hanno mostrato un aumento statisticamente significativo in termini di miglioramento composito degli AF (definito come miglioramento concomitante in termini di dimensione degli AF e rossore degli AF) dopo 12 settimane di trattamento con sirolimus in gel rispetto al trattamento con placebo, sulla base della valutazione di un comitato di revisione indipendente (*Independent Review Committee*, IRC). Il tasso di *responder*, definito come pazienti che avevano ottenuto un miglioramento o un miglioramento marcato, è stato del 60% con sirolimus in gel rispetto a 0% con il placebo (vedere Tabella 2).

Tabella 2. Risultati di efficacia nello studio NPC-12G-1: miglioramento composito degli AF secondo la valutazione dell'IRC alla settimana 12

	Sirolimus in gel	Placebo
Pazienti, n (%)	30 (100,0)	32 (100,0)
Miglioramento marcato	5 (16,7)	0
Miglioramento	13 (43,3)	0
Lieve miglioramento	11 (36,7)	5 (15,6)
Nessuna variazione	1 (3,3)	26 (81,3)
Lieve esacerbazione	0	0
Esacerbazione	0	0
Non valutato	0	1 (3,1)
p-value (test della somma dei ranghi di Wilcoxon)	< 0,001	

La variazione in termini di dimensioni degli AF ha evidenziato un miglioramento marcato o un miglioramento alla settimana 12 rispetto al basale nel 60% [intervallo di confidenza (IC) al 95%: 41%-77%] dei pazienti trattati con sirolimus in gel contro il 3% (IC al 95%: 0%-11%) dei pazienti che ricevevano placebo. La variazione in termini di rossore degli AF ha evidenziato un miglioramento marcato o un miglioramento alla settimana 12 rispetto al basale (secondo la valutazione dell'IRC) nel 40% (IC al 95%: 23%-59%) dei pazienti trattati con sirolimus in gel contro lo 0% (IC al 95%: 0%-11%) dei pazienti che ricevevano placebo. L'efficacia nelle diverse fasce di età è riportata nella Tabella 3.

Tabella 3. Risultati di efficacia nello studio NPC-12G-1: miglioramento composito degli AF secondo la valutazione dell'IRC alla settimana 12, stratificato per età. I dati presentati sono relativi agli esiti "miglioramento marcato" e "miglioramento"

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

* Test di Wilcoxon per 2 campioni

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Nello studio di fase III condotto su pazienti trattati per angiofibroma, il 70% dei pazienti presentava concentrazioni plasmatiche di sirolimus misurabili dopo 12 settimane di trattamento (*range*: 0,11-0,50 ng/mL). Nel corso dello studio a lungo termine della durata di 52 settimane sono stati raccolti campioni di sangue in diversi momenti prestabiliti. La concentrazione massima di sirolimus misurata in qualsiasi momento nei pazienti adulti è stata 3,27 ng/mL e la concentrazione massima di sirolimus misurata in qualsiasi momento nei pazienti pediatrici è stata 1,80 ng/mL.

Distribuzione

In pazienti trapiantati di rene stabilizzati, l'emivita terminale di sirolimus somministrato per via sistemica è stata di 62 ± 16 ore dopo dosi orali multiple.

Il rapporto sangue/plasma pari a 36 indica che sirolimus è ampiamente ripartito all'interno della componente corpuscolata del sangue.

Biotrasformazione

Sirolimus è un substrato sia per il citocromo CYP3A4 che per la P-gp. Sirolimus è ampiamente metabolizzato tramite O-demetilazione e/o idrossilazione. Nel sangue intero sono stati identificati sette metaboliti principali, inclusi l'idrossilato, il demetilato e l'idrossidemetilato. Sirolimus è il componente prevalente nel sangue intero umano e contribuisce per oltre il 90% all'attività immunosoppressiva.

Eliminazione

L'escrezione di sirolimus avviene principalmente per via epatica/fecale. Dopo una dose orale singola di [14 C]-sirolimus in volontari sani, la maggior parte (91,1%) della radioattività è stata ritrovata nelle feci e solo una quantità minore (2,2%) è stata escreta nelle urine.

Popolazioni particolari

Anziani

Non sono disponibili dati di farmacocinetica in seguito alla somministrazione di sirolimus in gel in pazienti di età pari o superiore a 65 anni, poiché negli studi condotti con sirolimus in gel non sono stati inclusi pazienti di questa età (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione renale

Non sono disponibili dati riguardanti pazienti con compromissione renale.

Compromissione epatica

Non sono disponibili dati riguardanti pazienti con compromissione epatica.

Popolazione pediatrica

La statistica descrittiva delle concentrazioni ematiche di sirolimus in campioni post-somministrazione prelevati dopo 4 e 12 settimane di trattamento non ha evidenziato differenze apprezzabili tra pazienti adulti e pazienti pediatrici di età compresa tra 6-11 anni e 12-17 anni.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità a dosi ripetute e tolleranza locale

Nelle scimmie cynomolgus trattate due volte al giorno con 2 mg/g e 8 mg/g di sirolimus in gel per 9 mesi, gli effetti tossici riscontrati in un esemplare maschile e in un esemplare femminile esposti a livelli analoghi a quelli dell'esposizione clinica (rispettivamente 8 mg/g di gel e 2 mg/g di gel), e con possibile rilevanza clinica, hanno incluso tiflite, colite e proctite, vacuolizzazione dell'epitelio del tubulo prossimale, dilatazione del tubulo distale e del tubulo collettore, ingrossamento delle ghiandole surrenali e ipertrofia/eosinofilia della zona fascicolata, ipocellularità del midollo osseo, atrofia del timo, dei linfonodi e della polpa bianca della milza, atrofia delle cellule acinose del pancreas esocrino e della ghiandola sottomandibolare.

In seguito al trattamento sistemico con sirolimus sono state osservate vacuolizzazione delle cellule insulari del pancreas, degenerazione tubulare nei testicoli, ulcerazione gastrointestinale, fratture ossee e callosità, ematopoiesi epatica e fosfolipidosi polmonare.

Nel corso degli studi di tolleranza locale su porcellini d'India sono state osservate reazioni simili a fotosensibilità.

Mutagenicità

Sirolimus non ha mostrato effetto mutageno nei test di retromutazione batterica *in vitro*, nel test di aberrazione cromosomica in cellule ovariche di criceto cinese, nel test di mutazione in avanti su cellule di linfoma di topo o nel test del micronucleo di topo *in vivo*.

Carcinogenicità

Studi di carcinogenicità a lungo termine su ratti e topi con somministrazione sistemica di sirolimus hanno mostrato un'augmentata incidenza di linfomi (topi maschi e femmine), adenoma e carcinoma epatocellulare (topi maschi) e leucemia granulocitica (topi femmine). Le lesioni croniche ulcerose della cute sono risultate aumentate nei topi. Le alterazioni possono essere correlate all'immunosoppressione cronica. Nei ratti sono stati osservati adenomi delle cellule interstiziali testicolari.

Un saggio biologico di carcinogenicità cutanea a due fasi nel topo non ha evidenziato lo sviluppo di masse cutanee in seguito al trattamento con 2 mg/g o 8 mg/g di sirolimus in gel. Ciò indica che sirolimus in gel non promuove la carcinogenesi cutanea quando somministrato in seguito a iniziazione con dimetilbenz[a]antracene (DMBA).

Tossicità della riproduzione

Nel corso degli studi di tossicità della riproduzione con somministrazione sistemica di sirolimus è stata osservata una riduzione della fertilità nei ratti maschi. In uno studio della durata di 13 settimane sui ratti sono state riferite riduzioni parzialmente reversibili della conta spermatica. Nei ratti e in uno studio sulle scimmie sono state osservate riduzioni del peso dei testicoli e/o lesioni istologiche (ad es. atrofia tubulare e cellule giganti nei tubuli). Nei ratti, sirolimus ha causato tossicità embrio-fetale che si è manifestata sotto forma di mortalità e ridotto peso fetale (con associato ritardo dell'ossificazione scheletrica).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Carbomero
Etanolo anidro
Trolamina
Acqua depurata

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

15 mesi

Periodo di validità dopo la prima apertura: 4 settimane.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C).

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Tenere lontano dal fuoco.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Tubo di alluminio con chiusura in polietilene ad alta densità.

Confezione: 1 tubo contenente 10 g di gel.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

I residui del medicinale e tutti i materiali utilizzati per la somministrazione devono essere eliminati in conformità alla procedura applicabile agli agenti citotossici e nel rispetto della normativa vigente in materia di smaltimento dei rifiuti pericolosi.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/23/1723/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 15 maggio 2023

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI
 LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL’AUTORIZZAZIONE
 ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
 L’USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

HWI pharma services GmbH
Straßburger Straße 77
77767 Appenweier
Germania

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Hyftor 2 mg/g gel
sirolimus

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni grammo di gel contiene 2 mg di sirolimus.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: carbomero, etanolo anidro, trolamina e acqua depurata.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Gel
10 g

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Solo per uso cutaneo.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

Gettare il tubo 4 settimane dopo la prima apertura.

Data di apertura:
Data di eliminazione:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.
Tenere lontano dal fuoco.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/23/1723/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Hyftor

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI DI PICCOLE
DIMENSIONI**

TUBO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Hyftor 2 mg/g gel
sirolimus
Solo per uso cutaneo.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

Gettare il tubo 4 settimane dopo la prima apertura.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO

10 g

6. ALTRO

Conservare in frigorifero

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Hyftor 2 mg/g gel sirolimus

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Hyftor e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Hyftor
3. Come usare Hyftor
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Hyftor
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Hyftor e a cosa serve

Hyftor contiene il principio attivo sirolimus, un medicinale che riduce l'attività del sistema immunitario.

Nei pazienti con complesso della sclerosi tuberosa, una delle proteine che regola il sistema immunitario chiamata m-TOR, è iperattiva. Bloccando l'attività di m-TOR, Hyftor è in grado di regolare la crescita cellulare e ridurre il numero o la dimensione degli angiofibromi.

Hyftor è un medicinale usato per trattare adulti e bambini dai 6 anni di età con angiofibromi sul viso che derivano dal complesso della sclerosi tuberosa. Il complesso della sclerosi tuberosa è una malattia genetica rara che causa la crescita di tumori non cancerosi in diversi organi del corpo, inclusi il cervello e la pelle. In molti pazienti, la malattia causa lesioni (formazioni) non cancerose sulla pelle e sulle membrane mucose (le superfici umide del corpo, come il rivestimento della bocca) del viso, dette angiofibromi facciali.

2. Cosa deve sapere prima di usare Hyftor

Non usi Hyftor se è allergico al sirolimus o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di usare Hyftor:

- se ha un sistema immunitario indebolito
- se ha una funzione epatica gravemente ridotta

Eviti che Hyftor entri in contatto con gli occhi, con l'interno della bocca e del naso, o con ferite. Allo stesso modo, il medicinale non deve essere usato sulla pelle irritata, né sulla pelle infetta o altrimenti danneggiata.

In caso di contatto accidentale, si raccomanda di lavare via il gel immediatamente.

Evitare l'esposizione della pelle trattata con Hyftor alla luce solare diretta, perché ciò potrebbe causare effetti indesiderati sulla pelle. Per luce solare si intende sia la luce naturale che quella artificiale (ad

esempio, di un solarium). Il medico le suggerirà i metodi più adatti di protezione dal sole, come l'uso di un filtro solare o di indumenti per coprire la cute o, ancora, l'uso di un cappello.

Bambini

Hyftor non è raccomandato nei bambini di età inferiore a 6 anni perché non è stato sufficientemente studiato in questa fascia di età.

Altri medicinali e Hyftor

Informi il medico o il farmacista se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.

Non applichi altri medicinali sull'area di pelle trattata con Hyftor.

Gravidanza e allattamento

Hyftor non è raccomandato durante la gravidanza, a meno che il medico ritenga che i benefici del trattamento siano superiori ai rischi. Non esistono informazioni relative all'uso di Hyftor nelle donne in gravidanza.

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con Hyftor.

Non è noto se sirolimus sia escreto nel latte materno dopo il trattamento con Hyftor. Il medico la aiuterà a decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con Hyftor tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la madre.

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico o al farmacista prima di usare questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non si ritiene che il medicinale abbia effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Hyftor contiene alcol

Questo medicinale contiene 458 mg di alcol (etanolo) in ogni grammo. Può causare sensazione di bruciore quando applicato sulla pelle danneggiata.

3. Come usare Hyftor

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose raccomandata è

Il medico o il farmacista le indicherà quanto gel utilizzare.

Per una lesione di circa 7 cm per 7 cm (50 cm²) è raccomandata una striscia di gel di circa 0,5 cm, due volte al giorno.

La dose massima raccomandata sul viso è:

- bambini di età compresa tra 6 e 11 anni: non più di una striscia di gel da 1 cm due volte al giorno
- adulti e bambini a partire da 12 anni di età: non più di una striscia di gel da 1,25 cm due volte al giorno

Come applicare il gel

Applichi un sottile strato di Hyftor due volte al giorno (mattina e sera) sull'area di pelle interessata, quindi massaggi delicatamente. Il medicinale deve essere applicato una volta al mattino e una volta alla sera, prima di andare a dormire. Limiti l'applicazione alle aree di pelle interessate dall'angiofibroma. Non copra l'area di pelle interessata dopo l'applicazione di Hyftor.

Lavi accuratamente le mani prima e dopo l'uso del gel, per evitare di trasferirlo o di ingerirlo involontariamente.

Durata dell'uso

Il medico le indicherà per quanto tempo dovrà usare Hyftor.

Se usa più Hyftor di quanto deve

Hyftor viene applicato sulla pelle e l'assorbimento nel corpo è minimo. Per questo, è molto improbabile che si verifichi un sovradosaggio.

Se applica troppo gel su una lesione, rimuova con attenzione il gel in eccesso con un tovagliolo di carta, quindi getti il tovagliolo nei rifiuti.

Se, per errore, lei o qualcun altro dovesse ingerire del gel, contatti immediatamente il medico.

Se dimentica di usare Hyftor

Se dimentica di usare il medicinale al mattino, applichi immediatamente il gel non appena se ne ricorda, prima del pasto serale di quello stesso giorno. Dopo il pasto serale, quel giorno applichi Hyftor solo al momento di andare a dormire. Se dimentica di usare il medicinale al momento di andare a dormire, salti quella dose. Non applichi più gel per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con Hyftor

Il medico le indicherà per quanto tempo dovrà usare Hyftor e quando potrà interrompere il trattamento. Non interrompa il trattamento senza averne prima parlato con il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Molto comune (può riguardare più di 1 persona su 10)

- pelle secca
- prurito sulla pelle
- acne
- irritazione nella zona di applicazione, come arrossamento, bruciore, sensazione di puntura, prurito, gonfiore e/o intorpidimento

Comune (può riguardare fino a 1 persona su 10)

- sanguinamento nella zona di applicazione
- sensazione strana, anche nella zona di applicazione, quale intorpidimento, pizzicore, formicolio e prurito
- gonfiore della zona di applicazione
- eczema caratterizzato da cambiamenti della pelle che diventa eccessivamente secca, arrossata, pruriginosa e screpolata
- cisti del derma (una cisti che contiene tessuti o strutture solidi, ad es. peli)
- eruzione cutanea, eruzione cutanea pruriginosa
- desquamazione della pelle
- irritazione della pelle
- arrossamento
- sanguinamento della pelle
- dermatite (infiammazione della pelle), inclusa dermatite da contatto (infiammazione della pelle dopo il contatto con il medicinale), dermatite acneiforme (infiammazione della pelle con piccole escrescenze simili all'acne), dermatite seborroica (condizione della pelle che interessa la testa, causando arrossamento e desquamazione della pelle), dermatite solare (infiammazione della

- pelle dopo l'esposizione al sole)
- pelle secca, indurita e squamosa
- orticaria
- noduli
- foruncoli
- *tinea versicolor* (un'infezione della pelle causata da un fungo)
- infiammazione dell'interno della bocca
- aumento della sensibilità alla luce
- arrossamento delle palpebre
- arrossamento dell'occhio
- irritazione dell'occhio
- congiuntivite (rossore e fastidio all'occhio)
- infiammazione dei follicoli piliferi
- sensazioni quali intorpidimento, pizzicore e formicolio
- fastidio al naso

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Hyftor

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul tubo dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C).

Conservare nel tubo originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Tenere lontano dal fuoco.

Gettare il tubo e gli eventuali residui di gel 4 settimane dopo la prima apertura.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Hyftor

- Il principio attivo è sirolimus. Ogni grammo di gel contiene 2 mg di sirolimus.
- Gli altri componenti sono: carbomero, etanolo anidro, trolamina e acqua depurata (vedere paragrafo 2 "Hyftor contiene alcol").

Descrizione dell'aspetto di Hyftor e contenuto della confezione

Hyftor è un gel trasparente e incolore. È fornito in un tubo di alluminio contenente 10 g di gel.

Confezione: 1 tubo

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

HWI pharma services GmbH
Straßburger Straße 77
77767 Appenweier
Germania

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>. Inoltre, sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.