I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Hyftor 2 mg/g gelis

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename gelio grame yra 2 mg sirolimuzo.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekviename gelio grame yra 458 mg etanolio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Gelis

Bespalvis permatomas gelis.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Hyftor skirtas veido angiofibromai, susijusiai su tuberozinės sklerozės kompleksu, gydyti suaugusiems pacientams ir 6 metų bei vyresniems pacientams vaikams.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Šį vaistinį preparatą reikia tepti ant paveiktos vietos du kartus per parą (ryte ir einant miegoti). Tepti reikia tik odos sritis, paveiktas angiofibromos.

50 cm^2 pažaidai veido srityje reikia naudoti 125 mg gelio dozę (arba 0,5 cm gelio, kas atitinka 0,25 mg sirolimuzo).

Maksimali rekomenduojama paros dozė veidui yra:

- 6-11 metų pacientams reikia tepti iki 600 mg gelio (1,2 mg sirolimuzo); tai atitinka maždaug 2 cm gelio juostą per parą.
- ≥12 metų pacientams reikia tepti iki 800 mg gelio (1,6 mg sirolimuzo); tai atitinka maždaug 2,5 cm gelio juostą per parą.

Dozę reikia padalinti į lygias dalis ir tepti du kartus.

Praleista dozė

Jeigu ryto dozė praleista, ją užtepti reikia nedelsiant, jeigu apie ją prisimenama tą pačią dieną iki vakarienės. Jeigu vėliau, tą dieną reikia tepti tik vakaro dozę. Jeigu pamiršta vakaro dozė, jos vėlesniu metu tepti nereikia.

Specialios populiacijos

Senyvi žmonės
Senyviems (≥65 metų) pacientams dozės koreguoti nereikia (žr.5.2 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas
Su pacientais, kurių inkstų funkcija sutrikusi, formalių tyrimų neatlikta, tačiau dozės koreguoti šiai populiacijai nereikia, nes Hyftor vartojantiems asmenims susidaro maža sisteminė sirolimuzo ekspozicija.

Kepenų funkcijos sutrikimas
Su pacientais, kurių kepenų funkcija sutrikusi, formalių tyrimų neatlikta, tačiau dozės koreguoti šiai populiacijai nereikia, nes Hyftor vartojantiems asmenims susidaro maža sisteminė sirolimuzo ekspozicija (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija
Dozavimas suaugusiesiems ir 12 metų bei vyresniems vaikams toks pats (iš viso iki 800 mg gelio per parą).
Maksimali dozė 6-11 metų pacientams yra iš viso 600 mg gelio per parą.
Hyftor saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 6 metų vaikams neištirti. Turimi duomenys pateikiami 5.2 skyriuje, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Vartojimo metodas

Vartoti tik ant odos.

Tepti galima tik veido angiofibromos pažaidas (žr. 4.4 skyrių).
Ploną gelio sluoksnį reikia užtepti ant paveiktos odos ir atsargiai įtrinti.
Tepimo vieta neturi būti uždengta.

Gelio negalima tepti aplink akis ir ant akių vokų (žr. 4.4 skyrių).

Jeigu nepasireiškia gydomasis poveikis, po 12 savaičių gydymą reikia nutraukti.

Prieš tepant gelį ir po to reikia kruopščiai nusiplauti rankas, siekiant užtikrinti, kad ant jų neliks gelio, kurį netyčia galima nuryti arba sirolimuzu paveikti bet kurią kitą kūno sritį ar kitus žmones.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pacientai, kurių imunitetas sutrikęs

Nors taikant išviršinį gydymą Hyftor sisteminė ekspozicija būna daug mažesnė, nei vartojant sisteminio sirolimuzo, atsargumo sumetimais gelio negalima vartoti suaugusiesiems, kurių imuninė sistema sutrikusi, ir vaikams.

Gleivinės ir pažeista oda

Hyftor negalima tepti ant žaizdų, sudirgintos odos ar odos, paveiktos kliniškai patvirtintos infekcijos, ir pacientams, kuriems diagnozuota odos barjero defektų.
Vengti sąlyčio su akimis arba gleivinėmis (burnos, nosies). Todėl gelio negalima tepti aplink akis ir ant akių vokų.

Jautrumas šviesai

Pacientams, gydytiems Hyftor, stebėta jautrumo šviesai reakcijų (žr. 4.8 ir 5.3 skyrius). Todėl pacientams gydymo laikotarpiu reikia vengti ekspozicijos natūralia arba dirbtine saulės šviesa. Gydytojai turi patarti pacientams imtis tinkamų saulės apsaugos priemonių, pavyzdžiui, sutrumpinti buvimo laiką saulėje, naudoti priemonę su saulės filtru ir uždengti odą tinkamu drabužiu ir (arba) galvos apdangalu.

Odos vėžys

Po ilgalaikio sirolimuzo skyrimo *per os* ikiklinikinių tyrimų metu (žr. 5.3 skyrių) ir sistemiškai vartojant imunitetui slopinti pacientams stebėta odos vėžio atvejų. Nors sisteminė ekspozicija gydant sirolimuzo geliu būna daug mažesnė, nei vartojant sisteminio sirolimuzo, gydymo metu pacientai turi vengti ekspozicijos natūralia arba dirbtine saulės šviesa arba sutrumpinti jos poveikį, taikant tuos pačius metodus, kaip nurodyti pirmiau jautrumui šviesai išvengti.

Limfoproliferaciniai sutrikimai

Pacientams registruota limfoproliferacinių sutrikimų, atsiradusių kaip antrinė lėtinio imunitetą slopinančių medžiagų vartojimo pasekmė.

Stipriai sutrikusi kepenų veikla

Sirolimuzas metabolizuojamas kepenyse, o kraujyje, vartojant išviršiniu būdu, susidaro maža koncentracija. Pastebėjus bet kokį galimą sisteminį poveikį pacientams, kurių kepenų veikla sutrikusi stipriai, gydymą atsargumo sumetimais reikia nutraukti.

Hiperlipidemija

Gydant sirolimuzu stebėtas cholesterolio ir trigliceridų koncentracijos kraujyje padidėjimas, ypač vartojant per burną. Pacientams, kuriems nustatyta hiperlipidemija, gydymo sirolimuzo geliu metu reikia reguliariai stebėti lipidų koncentraciją kraujyje.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Etanolis

Kiekviename šio vaistinio preparato grame yra 458 mg etanolio. Ant pažeistos odos plotų etanolis gali sukelti deginimo pojūtį.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų neatlikta.

Sirolimuzą ekstensyviai metabolizuoja CYP3A4 izofermentas ir jis yra daugelio vaistų efliukso siurblio P glikoproteino (P-gp) substratas. Be to, nustatyta, kad sirolimuzas *in vitro* slopina žmogaus kepenų mikrosomų citochromą P450 CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ir CYP3A4/5. Atsižvelgiant į mažą sisteminę ekspoziciją vartojant išviršiniu būdu, kliniškai svarbios sąveikos nesitikima, tačiau pacientams, kartu vartojantiems tam tikrų vaistinių preparatų, Hyftor reikia vartoti atsargiai. Reikia stebėti, ar nepasireiškia galimų nepageidaujamų reakcijų ir, pastebėjus, nutraukti gydymą.

Gydymo metu veido angiofibromų negalima tepti jokiomis kitomis išviršinėmis gydymo priemonėmis, išskyrus kremą nuo saulės.

Vakcinacija

Gydymo metu vakcinacija gali būti mažiau veiksminga. Gydymo metu reikia vengti skiepijimo

gyvomis vakcinomis.

Geriamieji kontraceptikai

Hyftor ir geriamųjų kontraceptikų sąveikos tyrimų neatlikta. Dėl mažos sisteminės ekspozicijos vartojant Hyftor išviršiniu būdu, farmakokinetinė vaistinių preparatų sąveika mažai tikėtina. Farmakokinetinių pokyčių, galinčių turėti poveikį geriamųjų kontraceptikų veiksmingumui ilgalaikio Hyftor gydymo metu, galimybės visiškai atmesti negalima. Dėl šios priežasties pacientėms gydymo laikotarpiu patartina naudoti nehormonines kontracepcijos priemones.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie Hyftor vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai po sisteminės ekspozicijos (žr. 5.3 skyrių).
Hyftor nėštumo metu vartoti negalima, nebent moters klinikinė būklė yra tokia, kad ją būtina gydyti sirolimuzu.

Žindymas

Turimi farmakokinetiniai duomenys su žiurkėmis parodė, kad sisteminio poveikio sirolimuzas išsiskiria į pieną. Nežinoma, ar sirolimuzas išsiskiria į motinos pieną, be to, klinikiniai duomenys rodo, kad vartojant Hyftor sisteminė ekspozicija būna maža.
Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti / susilaikyti nuo gydymo Hyftor.

Vaisingumas

Kai kuriems pacientams, gydytiems sisteminio poveikio sirolimuzu, nustatyta spermos parametrų sutrikimų. Šis poveikis nutraukus sisteminio poveikio sirolimuzo vartojimą dauguma atvejų atsistatė.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Hyftor gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dauguma dažnai registruotų nepageidaujamų reakcijų buvo susijusios su odos sudirginimo reiškiniais, įskaitant vartojimo vietos sudirginimą (34,7 %), odos sausumą (33,7 %), aknę (19,4 %) ir niežėjimą (11,2 %). Šie reiškiniai paprastai buvo lengvi arba vidutinio intensyvumo, nesunkūs ir gydymas dėl jų nenutrauktas.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta klinikinių tyrimų metu, išvardytos 1 lentelėje pagal organų sistemų klasę bei dažnį naudojant šias sutartines sąvokas: labai dažnas (≥1/10), dažnas (nuo ≥1/100 iki <1/10), nedažnas (nuo ≥1/1 000 iki <1/100), retas (nuo ≥1/10 000 iki <1/1 000), labai retas (<1/10 000) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos

Organų sistemų klasė	Labai dažnas	Dažnas
Infekcijos ir infestacijos		konjunktyvitas; folikulitas; furunkulas; įvairiaspalvė dedervinė
Akių sutrikimai		akių sudirginimas; akies voko eritema; akių hiperemija
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		nosies diskomfortas
Virškinimo trakto sutrikimai		stomatitas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	odos sausmė; niežėjimas; aknė	asteatozė (kserozė); dermatitas; kontaktinis dermatitas; akneforminis dermatitas; odos cista; egzema; papulė; jautrumo šviesai reakcija; niežtintis išbėrimas; seborėjinis dermatitas; saulės sukeltas dermatitas; dilgėlinė; kseroderma; eritema; išbėrimas; odos lupimasis; odos sudirginimas; odos kraujosruva
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	vartojimo vietos sudirginimas	vartojimo vietos kraujosruva; vartojimo vietos parestezija; vartojimo vietos patinimas
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos		odos abrazija

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašas

Vartojimo vietos sudirginimas

Lengvas arba vidutinio sunkumo vartojimo vietos sudirginimas pasireiškė 34,7 % pacientų, gydytų sirolimuzo geliu klinikinių tyrimų metu. Gydymo vaistiniu preparatu dėl vartojimo vietos sudirginimo nutraukti nereikėjo.

Odos sausmė

Lengva arba vidutinio sunkumo odos sausmė pasireiškė 33,7 % pacientų, gydytų sirolimuzo geliu klinikinių tyrimų metu. Gydymo vaistiniu preparatu dėl odos sausmės nutraukti nereikėjo.

Aknė

Apie aknę pranešė iš viso 19,4 % pacientų, gydytų sirolimuzo geliu klinikinių tyrimų metu. Aknė buvo lengva arba vidutinio sunkumo; sunkių aknės atvejų neregistruota. Gydymo vaistiniu preparatu dėl aknės / akneforminio dermatito nutraukti nereikėjo.

Niežėjimas

Lengvas arba vidutinio sunkumo niežėjimas pasireiškė 11,2 % pacientų, gydytų sirolimuzo geliu klinikinių tyrimų metu. Gydymo vaistiniu preparatu dėl niežėjimo nutraukti nereikėjo.

Vaikų populiacija

Klinikinėje plėtroje saugumo skirtumų 6 metų ir vyresniems pacientams vaikams ir suaugusiesiems nenustatyta; tai apima III tyrimo fazę su 27 pacientais, kurių amžius ≤18 metų (Hyftor: n = 13) ir ilgalaikį tyrimą su 50 pacientų, kurių amžius ≤18 metų (Hyftor: visi).

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Netyčia nurijus gali prireikti taikyti bendrąsias pagalbos priemones. Dėl prasto tirpimo vandenyje ir intensyvaus prisijungimo prie plazmos baltymų, dializuojant reikšmingas sirolimuzo kiekis nepasišalina.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – proteinkinazės inhibitoriai, žinduolių rapamicino taikinio (mTOR) inhibitoriai; ATC kodas – L01EG04

Veikimo mechanizmas

Tikslus sirolimuzo veikimo mechanizmas gydant angiofibromą, susijusią su tuberozinės sklerozės kompleksu, nežinomas.
Iš esmės, sirolimuzas slopina žinduolių rapamicino taikinį (angl. mTOR), kuris yra serino / treonino proteinkinazė, priklausanti su fosfatidilinozitol-3-kinaze (angl. PI3K) susijusių kinazių grupei, ir reguliuojanti ląstelės metabolizmą, augimą ir vešėjimą. Ląstelėse sirolimuzas rišasi su imunofilinu (FK surišančiu baltymu-12, FKBP-12) ir sudaro imunitetą slopinantį kompleksą. Šis kompleksas rišasi su mTOR ir slopina jo suaktyvinimą.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Sirolimuzo gelis įvertintas III fazės, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotu, placebu kontroliuojamu tyrimu (NPC-12G-1).

Į šį tyrimą buvo įtraukti ≥6 metų pacientai, kuriems diagnozuotas tuberozinės sklerozės kompleksas su ≥3 raudonomis veido angiofibromos (AF) pažaidomis, kurių skersmuo ≥2 mm; pacientams anksčiau turėjo būti netaikytas lazerinis arba chirurginis gydymas. Tyrime nedalyvavo pacientai, kuriems nustatyta tokių klinikinių radinių kaip erozija, opa ir išbėrimas angiofibromos pažaidos srityje arba aplink ją, kurie galėtų paveikti saugumo ir veiksmingumo vertinimą.

Sirolimuzo geliu (arba atitinkamu placebu) veido AF pažaidos teptos du kartus per parą, gydymą tęsiant 12 savaičių ir gydymui naudojant 125 mg Hyftor gelio (atitinkančio 0,25 mg sirolimuzo) 50 cm^2 paveiktos odos plotui. Neleista vartoti jokių kitų vaistinių preparatų, galinčių turėti gydomąjį

poveikį AF, susijusiai su tuberozinės sklerozės kompleksu.

Iš viso buvo tiriami 62 pacientai (30 į sirolimuzo gelio grupę ir 32 į placebo grupę). Vidutinis amžius sirolimuzo gelio grupėje buvo 21,6 metų ir placebo grupėje – 23,3 metų, o pacientai vaikai sudarė 44 % visos tyrimo populiacijos.

Tyrimo rezultatai parodė statistiškai reikšmingą sudėtinį AF pagerėjimą (apibūdintą kaip AF dydžio ir AF raudonumo parametrų pagerėjimą kartu) 12-ąją savaitę, kai taikytas gydymas sirolimuzo geliu, palyginti su gydymu placebu, vertinimą atlikus nepriklausomam peržiūros komitetui (NPK). Reagavusių į gydymą rodiklis, apibūdintas kaip pacientų, kurių būklė pagerėjo arba ženkliai pagerėjo, dalis, sirolimuzo gelio grupėje buvo 60 %, palyginti su 0 % placebo grupėje (žr. 2 lentelėje).

2 lentelė. NPC-12G-1 tyrimo veiksmingumo rezultatai. Sudėtinis AF pagerėjimas, nustatytas NPK 12-ąją savaitę

	Sirolimuzo gelis	Placebas
Pacientai, n (%)	30 (100,0)	32 (100,0)
Ženkliai pagerėjo	5 (16,7)	0
Pagerėjo	13 (43,3)	0
Nežymiai pagerėjo	11 (36,7)	5 (15,6)
Nepakito	1 (3,3)	26 (81,3)
Nežymiai pablogėjo	0	0
Pablogėjo	0	0
Nevertinta	0	1 (3,1)
p vertė (pagal Vilkoksono (*Wilcoxon*) rango sumos testą)	<0,001	

AF dydžio pokytis 12-ąją savaitę, palyginti su pradiniu vertinimu, buvo geresnis 60 % (95 % pasikliautinasis intervalas (PI): 41 % - 77 %) sirolimuzo gelio vartojantiems pacientams, plg. su 3 % (95 % PI: 0 % - 11 %) placebo vartojusiems pacientams. AF raudonumo pokytis 12-ąją savaitę, palyginti su pradiniu (NPK atliktu) vertinimu, buvo geresnis 40 % (95 % PI: 23 % - 59 %) sirolimuzo gelio vartojantiems pacientams, plg. su 0 % (95 % PI: 0 % - 11 %) placebo vartojusiems pacientams. 3 lentelėje pateikta veiksmingumo įvairiose amžiaus grupėse suvestinė.

3 lentelė. NPC-12G-1 tyrimo veiksmingumo rezultatai. Sudėtinis AF pagerėjimas, nustatytas NPK 12-ąją savaitę, stratifikuotas pagal amžių. Pateikti duomenys, kai baigtis įvertinta kaip „ženkliai pagerėjo“ ir „pagerėjo“.

	Sirolimuzo gelis	Placebas	p vertė*
6-11 metų	5/6 (83,3 %)	0/6 (0,0 %)	0,004
12-17 metų	6/7 (85,7 %)	0/6 (0,0 %)	0,010
≥18 metų	7/17 (41,2 %)	0/20 (0,0 %)	0,000

* Vilkoksono 2 mėginių testas

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

III fazės tyrime su pacientais, gydytais dėl angiofibromos, 70 % pacientų po 12 gydymo savaičių nustatyta išmatuojama sirolimuzo koncentracija plazmoje (intervalas: 0,11-0,50 ng/ml). 52 savaičių trukmės ilgalaikio tyrimo metu nustatytais laiko momentais paimti kraujo mėginiai ir bet kuriuo metu išmatuota maksimali sirolimuzo koncentracija suaugusiems pacientams buvo 3,27 ng/ml, o bet kuriuo metu išmatuota maksimali sirolimuzo koncentracija pacientams vaikams buvo 1,80 ng/ml.

Pasiskirstymas

Sisteminio poveikio sirolimuzo galutinis pusperiodis stabilios būklės pacientams, kuriems persodintas inkstas, po dauginių per burną vartojamų dozių buvo 62 (±16) valandos.
Santykis kraujyje ir plazmoje 36 rodo, kad sirolimuzas ekstensyviai įtraukiamas į kraujo komponentus.

Biotransformacija

Sirolimuzas yra citochromo CYP3A4 ir P-gp substratas. Sirolimuzas ekstensyviai metabolizuojamas O-demetilinimo ir (arba) hidroksilinimo būdu. Septyni dažniausi metabolitai, įskaitant hidroksilą, demetilą ir hidroksidemetilą, aptinkami visame kraujyje. Sirolimuzas yra pagrindinis komponentas visame žmogaus kraujyje ir jam priskiriama daugiau kaip 90 % imunitetą slopinančiojo veikimo.

Eliminacija

Sirolimuzas daugiausiai eliminuojamas per kepenis su išmatomis. Po vienos sveikų savanorių per burną suvartotos [^{14}C] sirolimuzo dozės, didžiausias radioaktyviai žymėtos medžiagos kiekis (91,1 %) rastas išmatose ir tik mažas kiekis (2,2 %) išsiskyrė su šlapimu.

Specialios populiacijos

Senyvi žmonės

Farmakokinetikos duomenų sirolimuzo gelio skiriant 65 metų ir vyresniems pacientams nėra, nes su sirolimuzo geliu atliktuose tyrimuose tokio amžiau pacientai nedalyvavo (žr. 4.2 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Farmakokinetikos duomenų pacientams, kurių sutrikusi inkstų veikla, nėra.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Farmakokinetikos duomenų pacientams, kurių sutrikusi kepenų veikla, nėra.

Vaikų populiacija

Aprašomoji sirolimuzo koncentracijos kraujyje statistika reikšmingų skirtumų tarp suaugusiųjų ir 6-11 metų bei 12-17 metų pacientų vaikų, vertinant po dozavimo paimtus mėginius po 4 ir po 12 savaičių, neparodė.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Kartotinių dozių toksiškumas ir toleravimas vartojimo vietoje

Cynomolgus porūšio krabaėdėms makakoms 9 mėnesius du kartus per parą skiriant 2 mg/g ir 8 mg/g sirolimuzo gelio, toksinis poveikis nustatytas vienam patinui, kuriam skirta 8 mg/g gelio ir vienai patelei, kuriai skirta 2 mg/g gelio, kai ekspozicijos lygis buvo panašus į susidarantį vartojant sisteminio poveikio sirolimuzo, o galimai svarbus klinikiniam vartojimui poveikis buvo: tiflitas, kolitas ir rektitas; inkstų artimųjų kanalėlių epitelio vakuolizacija, tolimojo kanalėlio ir surenkamųjų kanaliukų dilatacija; antinksčių padidėjimas ir pluoštinės srities (*zona fasciculata*) hipertrofija / eozinofilija; kaulų čiulpų ląstelių trūkumas; čiobrialiaukės, limfmazgių ir blužnies baltosios pulpos atrofija; egzokrininės kasos dalies acinusų ir pažandžių liaukų atrofija.

Po gydymo sisteminio poveikio sirolimuzu stebėta kasos salelių ląstelių vakuolizacija, sėklinių kanalėlių degeneracija, virškinimo trakto išopėjimas, kaulų lūžiai ir odos suragėjimai bei sukietėjimai, kepenų hemapoezė ir plaučių fosfolipidozė.

Atliekant vietinio poveikio toleravimo tyrimus su jūrų kiaulytėmis stebėta į jautrumą šviesai panašių reakcijų.

Mutageniškumas

Sirolimuzas neturėjo mutageninio poveikio atliekant *in vitro* grįžtamųjų mutacijų tyrimus su bakterijomis, chromosomų aberacijų tyrimą su kininio žiurkėnuko kiaušidžių ląstelėmis, tiesioginės mutacijos tyrimą su pelių limfomos ląstelėmis arba *in vivo* pelių mikrobranduolių tyrimą.

Kancerogeniškumas

Ilgalaikiai kancerogeniškumo tyrimai, atlikti su pelėmis ir žiurkėmis, kurioms skirta sisteminio poveikio sirolimuzo, parodė didesnį sergamumą limfomomis (pelių patinams ir patelėms), hepatoceliuline adenoma ir karcinoma (pelių patinams) ir granulocitine leukemija (pelių patelėms). Pelėms padaugėjo lėtinių opinių odos pažaidų. Pokyčiai gali būti susiję su lėtiniu imuniteto slopinimu. Žiurkėms nustatyta sėklidžių intersticinių ląstelių adenomų.

Dviejų etapų odos kancerogenezės biologiniai tyrimai su pelėmis odos darinių vystymosi skiriant 2 mg/g arba 8 mg/g sirolimuzo gelio dozes neparodė. Tai reiškia, kad sirolimuzo gelis odos kancerogenezės neskatina, kai jo skiriama po pradinio gydymo dimetilbenz[a]antracenu (DMBA).

Toksinis poveikis reprodukcijai

Toksinio poveikio reprodukcijai tyrimuose su sisteminio poveikio sirolimuzu stebėtas sumažėjęs žiurkių patinų vislumas. Atliekant 13 savaičių tyrimą su žiurkėmis registruotas iš dalies grįžtamas spermos ląstelių sumažėjimas. Tyrime su žiurkėmis ir beždžionėmis stebėtas sėklidžių masės sumažėjimas ir (arba) histologinės pažaidos (pvz., kanalėlių atrofija ir gigantinės kanalėlių ląstelės). Žiurkėms sirolimuzas sukėlė embriotoksinį ir fetotoksinį poveikį, pasireiškusį vaisių žūtimi ir mažesne kūno mase (su susijusia griaučių kaulėjimo atsilikimu).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Karbomeras
Bevandenis etanolis
Trolaminas
Išgrynintas vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

15 mėnesių

Tinkamumo laikas atidarius pirmąjį kartą – 4 savaitės.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2°C – 8 °C).

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Saugoti nuo ugnies.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Aliumininė tūbelė su didelio tankio polietileno uždoriu.

Pakuotės dydis: 1 tūbelė, kurioje yra 10 g gelio.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Likusį vaistinį preparatą ir medžiagas, naudotas jam užtepti reikia sunaikinti vadovaujantis citotoksinėms medžiagoms taikoma procedūra ir laikantis galiojančių pavojingų atliekų šalinimo teisės aktų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/23/1723/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2023 m. gegužės 15 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje http://www.ema.europa.eu.

II PRIEDAS

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

HWI pharma services GmbH
Straßburger Straße 77
77767 Appenweier
Vokietija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąraše (*EURD* sąraše), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:
- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS

ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Hyftor 2 mg/g gelis
sirolimuzas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename gelio grame yra 2 mg sirolimuzo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: karbomeras, bevandenis etanolis, trolaminas ir išgrynintas vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Gelis
10 g

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti tik ant odos.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

Išmesti tūbelę po pirmojo atidarymo praėjus 4 savaitėms.

Atidarymo data:
Išmetimo data:

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.
Saugoti nuo ugnies.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/23/1723/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Hyftor

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ PAKUOČIŲ

TŪBELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Hyftor 2 mg/g gelis
sirolimuzas
Vartoti tik ant odos

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

Išmesti tūbelę po pirmojo atidarymo praėjus 4 savaitėms.

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ)

10 g

6. KITA

Laikyti šaldytuve.

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Hyftor 2 mg/g gelis
sirolimuzas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.
- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?
1. Kas yra Hyftor ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Hyftor
3. Kaip vartoti Hyftor
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Hyftor
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Hyftor ir kam jis vartojamas

Hyftor sudėtyje yra veikliosios medžiagos sirolimuzo – tai vaistas, sumažinantis imuninės sistemos aktyvumą.
Pacientų, kuriems nustatytas tuberozinės sklerozės kompleksas, organizme pernelyg aktyviai veikia imuninę sistemą reguliuojantis baltymas m-TOR. Blokuodamas m-TOR aktyvumą, Hyftor reguliuoja ląstelių augimą ir sumažina angiofibromų skaičių ir dydį.

Hyftor yra vaistas, skirtas gydyti suaugusiesiems ir nuo 6 metų vaikams, sergantiems veido srities angiofibroma, susijusia su tuberozinės sklerozės kompleksu. Tuberozinės sklerozės kompleksas – tai reta genetinė liga, sukelianti nevėžinių navikų augimą įvairiuose kūno organuose, įskaitant smegenis ir odą. Sergant šia liga, daugumai pacientų veido srityje atsiranda veido angiofibromų – nevėžinių odos ir gleivinių (drėgnų kūno paviršių, kaip burnoje) pažaidų (ataugų).

2. Kas žinotina prieš vartojant Hyftor

Hyftor vartoti draudžiama, jeigu yra alergija sirolimuzui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės
Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Hyftor, jeigu:
- nusilpusi imuninė sistema;
- labai nusilpusi kepenų funkcija.

Venkite Hyftor sąlyčio su akimis, burnos ir nosies gleivine arba žaizdomis. Taip pat vaistu negalima tepti sudirgintos odos arba odos, kuri infekuota arba kitaip pažeista.
Netyčia prisilietus patartina gelį nedelsiant nuplauti.

Venkite, kad Hyftor gydomą odą veiktų tiesioginė saulės šviesa, nes tai gali sukelti šalutinį odos poveikį. Tai taikoma ir natūraliai, ir dirbtinei (pavyzdžiui, soliariume) saulės šviesai. Gydytojas patars, kaip tinkamai apsisaugoti nuo saulės, pavyzdžiui, naudojant kremą nuo saulės, vilkint odą dengiančius drabužius arba dėvint galvos apdangalą.

Vaikams
Hyftor nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 6 metų vaikams, nes vaistas nepakankamai ištirtas šiai amžiaus grupei.

Kiti vaistai ir Hyftor
Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Netepkite kitais vaistais odos sričių, ant kurių užtepta Hyftor.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis
Hyftor nerekomenduojama vartoti nėštumo laikotarpiu, išskyrus atvejus, kai gydytojas mano, jog gydymo nauda didesnė už riziką. Duomenų apie Hyftor vartojimą nėštumo metu nėra.
Vaisingos moterys gydymo Hyftor metu turi naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones.

Nežinoma, ar sirolimuzas po gydymo Hyftor išsiskiria į motinos pieną. Atsižvelgdami į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą Jums, Jūs su gydytoju turite nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti / susilaikyti nuo gydymo Hyftor.

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas
Nemanoma, kad šis vaistas veikia gebėjimą vairuoti arba valdyti mechanizmus.

Hyftor sudėtyje yra alkoholio
Kiekviename šio vaisto grame yra 458 mg alkoholio (etanolio). Ant pažeistos odos plotų etanolis gali sukelti deginimo pojūtį.

3. Kaip vartoti Hyftor

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojama dozė yra
Gydytojas arba vaistininkas pasakys, kiek gelio turite užtepti.

Maždaug 7x7 cm (50 cm^2) ploto pažaidai reikia naudoti apie 0,5 cm gelio juostelę du kartus per parą.

Maksimali rekomenduojama dozė veido srityje yra:
- 6–11 metų vaikams: ne daugiau kaip 1 cm gelio juostelė du kartus per parą;
- suaugusiesiems ir vyresniems kaip 12 metų vaikams: ne daugiau kaip 1,25 cm gelio juostelė du kartus per parą.

Kaip tepti gelį
Du kartus per parą (ryte ir vakare) užtepkite ploną Hyftor sluoksnį ant paveikto odos ploto ir atsargiai įtrinkite. Tepti reikia vieną kartą ryte ir vieną kartą vakare, prieš einant miegoti. Tepkite tik tas vietas, kurios pažeistos angiofibromos. Užtepę Hyftor, paveiktos odos nedenkite.

Prieš tepdami gelį ir iškart po to kruopščiai nusiplaukite rankas, kad netyčia neužteptumėte jo kitur arba neprarytumėte.

Vartojimo trukmė
Gydytojas pasakys, kiek laiko turite vartoti Hyftor.

Ką daryti pavartojus per didelę Hyftor dozę?
Hyftor tepamas ant odos ir tik maža jo dalis pasisavinama į kūną, todėl mažai tikėtina, kad jo perdozuosite.
Jeigu ant pažaidos užtepėte per daug gelio, kruopščiai nuvalykite perteklių popieriniu rankšluosčiu ir tą rankšluostį išmeskite.

Jeigu Jūs ar kitas asmuo netyčia nurijote gelio, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Pamiršus pavartoti Hyftor
Jeigu pamiršote ryte pasitepti vaistu, užtepkite jį iškart, kai prisiminsite, bet ne vėliau kaip tos pačios dienos vakare. Po vakarienės, Hyftor tą pačią dieną reikia tepti tik prieš einant miegoti. Jeigu pamiršite pasitepti prieš eidami miegoti, tą dozę praleiskite. Negalima tepti daugiau gelio norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Hyftor
Gydytojas pasakys, kiek laiko turite vartoti Hyftor ir kada nutraukti gydymą. Nenutraukite vartojimo nepasitarę su gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)
- odos sausmė
- odos niežulys
- aknė (spuogai)
- sudirginimas vartojimo vietoje, pavyzdžiui, paraudimas, deginimas, dilgčiojimas, niežulys, patinimas ir (arba) nutirpimas

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)
- kraujavimas vartojimo vietoje
- neįprastas pojūtis, taip pat vartojimo vietoje, pavyzdžiui, nutirpimas, diegimas, dilgčiojimas ir niežulys
- vartojimo vietos patinimas
- egzemos pobūdžio pokyčiai, atsirandantys odai nenormaliai išsausėjus, paraudus, niežtint ir suskirdus
- odos cista (maišelis, pripildytas audinių arba tokių darinių kaip plaukai)
- išbėrimas, niežtintis išbėrimas
- odos lupimasis
- odos sudirginimas
- paraudimas
- odos kraujavimas
- dermatitas (odos uždegimas), įskaitant kontaktinį dermatitą (odos uždegimas dėl sąlyčio su vaistu), akneforminis dermatitas (odos uždegimas su išbėrimu į spuogus panašiais gumbeliais), seborėjinis dermatitas (odos sutrikimas, kai galvos oda ima pleiskanoti ir parausta), saulės sukeltas dermatitas (odos uždegimas paveikus saulės šviesai)
- sausa, kieta ir pleiskanojanti oda
- dilgėlinė
- mazgeliai
- šunvotės
- įvairiaspalvė dedervinė (grybelinė odos infekcija)
- burnos gleivinės uždegimas
- padidėjęs jautrumas šviesai
- akies voko paraudimas

- paraudusi akis
- akių sudirginimas
- konjunktyvitas (akies paraudimas ir nemalonus pojūtis)
- plaukų svogūnėlių (folikulų) uždegimas
- nutirpimo, diegimo ir dilgčiojimo pojūtis
- nemalonus pojūtis nosyje

Pranešimas apie šalutinį poveikį
Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Hyftor

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant kartoninės dėžutės po „Tinka iki“ ir tūbelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
Laikyti šaldytuve (2°C – 8 °C).
Laikyti gamintojo tūbelėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.
Saugoti nuo ugnies.

Išmeskite tūbelę ir joje likusį gelį, po atidarymo praėjus 4 savaitėms.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Hyftor sudėtis
- Veiklioji medžiaga yra sirolimuzas. Kiekviename gelio grame yra 2 mg sirolimuzo.
- Pagalbinės medžiagos yra karbomeras, bevandenis etanolis, trolaminas ir išgrynintas vanduo (žr. „Hyftor sudėtyje yra alkoholio“ 2 skyriuje).

Hyftor išvaizda ir kiekis pakuotėje
Hyftor yra permatomas, bespalvis gelis. Jis tiekiamas aliuminio tūbelėje, kurioje yra 10 g gelio.

Pakuotės dydis: 1 tūbelė

Registruotojas
Plusultra pharma GmbH
Fritz-Vomfelde-Str. 36
40547 Düsseldorf
Vokietija

Gamintojas
HWI pharma services GmbH
Straßburger Straße 77
77767 Appenweier
Vokietija

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai
Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje http://www.ema.europa.eu. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.