**ANNESS I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Hyftor 2 mg/g ġell

**2. GĦAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA**

Kull gramma ta’ ġell fiha 2 mg ta’ sirolimus.

Eċċipjent b’effett magħruf

Kull gramma ta’ ġell fiha 458 mg ta’ ethanol.

Għal-lista sħiħa ta’ eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

**3. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA**

Ġell

Ġell trasparenti bla kulur.

**4. TAGĦRIF KLINIKU**

**4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi**

Hyftor huwa indikat għat-trattament ta’ anġjofibroma fil-wiċċ assoċjata mal-kumpless ta’ sklerożi tuberuża f’pazjenti adulti u pedjatriċi b’età ta’ 6 snin jew aktar.

**4.2 Pożoloġija u metodu ta’ kif għandu jingħata**

Pożoloġija

Dan il-prodott mediċinali għandu jiġi applikat fuq iż-żona affettwata darbtejn kuljum (filgħodu u qabel l-irqad). L-applikazzjoni għandha tkun limitata għal żoni tal-ġilda b’anġjofibroma.

Doża ta’ 125 mg ta’ ġell (jew 0.5 ċm ta’ ġell, li tikkorrispondi għal 0.25 mg sirolimus) għandha tingħata għal kull leżjoni ta’ 50 ċm2 fil-wiċċ.

Id-doża massima ta’ kuljum rakkomandata fil-wiċċ hija:

* Pazjenti b’età ta’ 6‑11-il sena għandhom japplikaw sa 600 mg ġell (1.2 mg sirolimus), li jikkorrispondu għal strixxa ġell ta’ madwar 2 ċm kuljum.
* Pazjenti b’età ta’ ≥ 12-il sena għandhom japplikaw sa 800 mg ġell (1.6 mg sirolimus), li jikkorrispondu għal strixxa ġell ta’ madwar 2.5 ċm kuljum.

Id-doża għandha tinqasam indaqs għal żewġ għotjiet.

*Doża maqbuża*

Jekk l-ewwel doża tkun inqabżet filgħodu, l-applikazzjoni għandha ssir immedjatament hekk kif wieħed jinduna bil-fatt sakemm dan ikun qabel l-ikla ta’ filgħaxija tal-istess jum. Inkella dakinhar għandha tingħata biss l-applikazzjoni ta’ filgħaxija. Jekk l-applikazzjoni ta’ filgħaxija tkun inqabżet din m’għandhiex tittieħed aktar tard.

*Popolazzjonijiet speċjali*

*Anzjani*

Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża f’pazjenti anzjani (≥ 65 sena) (ara sezzjoni 5.2).

*Indeboliment tal-kliewi*

Ma twettaq l-ebda studju formali f’pazjenti b’indeboliment tal-kliewi. Madankollu, mhux meħtieġ aġġustament fid-doża f’din il-popolazzjoni peress li l-esponiment sistemiku għal sirolimus huwa baxx f’individwi li jużaw Hyftor.

*Indeboliment tal-fwied*

Ma twettaq l-ebda studju formali f’pazjenti b’indeboliment tal-fwied. Madankollu, mhux meħtieġ aġġustament fid-doża f’din il-popolazzjoni peress li l-esponiment sistemiku għal sirolimus huwa baxx f’individwi li jużaw Hyftor (ara sezzjoni 4.4).

*Popolazzjoni pedjatrika*

Il-pożoloġija hija l-istess fl-adulti u fit-tfal b’età minn 12-il sena ’l fuq (sa total ta’ 800 mg ġell kuljum).

Id-doża massima għal pazjenti b’età ta’ 6‑11-il sena hija total ta’ 600 mg ġell kuljum.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta’ Hyftor fi tfal b’età ta’ inqas minn 6 snin ma ġewx determinati. *Data* disponibbli bħalissa hija ppreżentata fis-sezzjoni 5.2 iżda ma tista’ ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar pożoloġija.

Metodu ta’ kif għandu jingħata

Għall-użu għall-ġilda biss.

L-applikazzjoni għandha tkun limitata għal żoni ta’ feriti ta’ anġjofibroma fil-wiċċ (ara sezzjoni 4.4.).

Saff irqiq ta’ ġell għandu jiġi applikat fuq il-ġilda affettwata u jingħorok bil-mod biex jidħol fil-ġilda.

Is-sit tal-applikazzjoni m’għandux jiġi mgħotti.

Il-ġell m’għandux jiġi applikat madwar l-għajnejn u fuq il-kappell tal-għajn (ara sezzjoni 4.4).

F’każ li t-trattament ma jkollux effett, l-għoti ta’ Hyftor għandu jitwaqqaf wara 12-il ġimgħa.

L-idejn għandhom jinħaslu b’attenzjoni qabel u wara l-għoti tal-ġell biex jiġi żgurat li ma jibqax ġell fuq l-idejn li jista’ jinbelgħa b’mod aċċidentali jew li jikkawża esponiment għal sirolimus ta’ kwalunkwe parti oħra tal-ġisem jew ta’ persuni oħra.

**4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

**4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

Pazjenti immunosoppressi

Għalkemm l-esponiment sistemiku huwa ħafna inqas wara trattament topiku b’Hyftor milli wara trattament sistemiku b’sirolimus, bħala miżura ta’ prekawzjoni l-ġell m’għandux jintuża f’adulti u tfal immunokompromessi.

Membrani mukużi u ġilda li ma tkunx intatta

Hyftor m’għandux jintuża fuq feriti, ġilda irritata jew ġilda b’dijanjosi ta’ infezzjoni kkonfermata klinikament kif ukoll f’pazjenti b’difetti magħrufa fil-barriera tal-ġilda.

Kuntatt mal-għajnejn jew ma’ membrani mukużi (ħalq, imnieħer) għandu jiġi evitat. Għalhekk, il-ġell m’għandux jiġi applikat madwar l-għajnejn u fuq il-kappell tal-għajn.

Fotosensittività

Reazzjonijiet ta’ fotosensittività ġew osservati f’pazjenti ttrattati b’Hyftor (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.3). Għalhekk, il-pazjenti għandhom jevitaw esponiment għal dawl tax-xemx naturali jew artifiċjali matul il-perjodu tat-trattament. It-tobba għandhom jagħtu pariri lill-pazjenti dwar metodi xierqa ta’ protezzjoni mix-xemx, bħalma huma l-minimizzazzjoni tal-ħin fix-xemx, l-użu ta’ prodott għall-ħarsien mix-xemx u l-kisi tal-ġilda b’ilbies u/jew xedd ir-ras xierqa.

Kanċer tal-ġilda

Il-kanċer tal-ġilda ġie osservat wara trattament fit-tul b’sirolimus mill-ħalq fi studji ta’ qabel l-użu kliniku (ara sezzjoni 5.3) u f’pazjenti ttrattati b’mod sistemiku għall-immunosoppressjoni. Għalkemm l-esponiment sistemiku huwa ħafna aktar baxx waqt it-trattament b’sirolimus ġell milli b’sirolimus mogħti b’mod sistemiku, il-pazjenti għandhom jimminimizzaw jew jevitaw l-esponiment għad-dawl tax-xemx naturali jew artifiċjali waqt it-terapija billi jużaw l-istess miżuri kif imsemmi hawn fuq, biex tiġi evitata fotosensittività.

Disturbi limfoproliferattivi

Fil-pazjenti ġew irrappurtati disturbi limfoproliferattivi sekondarji għall-użu sistemiku kroniku ta’ sustanzi immunosoppressivi.

Indeboliment sever tal-fwied

Sirolimus huwa metabolizzat fil-fwied u l-konċentrazzjonijiet fid-demm huma baxxi wara għoti topiku. Bħala miżura ta’ prekawzjoni f’pazjenti b’indeboliment sever tal-fwied, it-trattament għandu jitwaqqaf f’każ li jiġu osservati xi effetti sekondarji sistemiċi potenzjali.

Iperlipidemija

Żieda fil-livelli ta’ kolesterol jew trigliċeridi fis-serum ġiet osservata waqt it-trattament b’sirolimus, b’mod partikolari wara għoti mill-ħalq. Pazjenti b’iperlipidemija stabbilita għandhom jimmonitorjaw il-livelli tal-lipidi fid-demm b’mod regolari waqt it-trattament b’sirolimus ġell.

Eċċipjenti b’effett magħruf

*Ethanol*

Dan il-prodott mediċinali fih 458 mg ethanol f’kull gramma. Dan jista’ jikkawża sensazzjoni ta’ ħruq fuq ġilda bil-ħsara.

**4.5 Interazzjoni ma’ prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta’ interazzjoni**

Ma twettaq l-ebda studju ta’ interazzjoni.

Sirolimus huwa metabolizzat b’mod estensiv mill-isoenzima CYP3A4, u huwa sottostrat għall-pompa tal-effluss ta’ ħafna mediċini l-glikoproteina P (P‑gp, P‑glycoprotein). Barra minn hekk, sirolimus intwera li jinibixxi ċ-ċitokroma mikrosomali tal-fwied tal-bniedem P450 CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, u CYP3A4/5 *in vitro*. B’konsiderazzjoni tal-esponiment sistemiku baxx wara l-għoti topiku mhux mistenni li jseħħu interazzjonijiet kliniċi rilevanti, iżda Hyftor għandu jintuża b’kawtela f’pazjenti li jieħdu prodotti mediċinali rispettivi fl-istess waqt. Ir-reazzjonijiet avversi potenzjali għandhom jiġu mmonitorjati u f’każ li jiġu osservati, it-trattament għandu jiġi interrott.

Ħlief prodotti għall-ħarsien mix-xemx, m’għandu jintuża l-ebda trattament topiku ieħor fuq il-leżjonijiet tal-anġjofibroma fil-wiċċ waqt li jkun qed jingħata t-trattament.

Tilqim

Waqt it-trattament b’Hyftor, it-tilqim jista’ jkun inqas effettiv. It-tilqim b’vaċċini ħajjin għandu jiġi evitat waqt it-trattament.

Kontraċettivi orali

Ma twettqux studji ta’ interazzjonijiet b’Hyftor u kontraċettivi orali. Minħabba esponiment sistemiku baxx għal sirolimus waqt it-trattament topiku b’Hyftor interazzjonijiet farmakokinetiċi mal-mediċina huma improbabbli. Il-possibbiltà ta’ bidliet fil-farmakokinetika li jistgħu jaffettwaw l-effikaċja tal-kontraċettivi orali waqt it-trattament fit-tul b’Hyftor ma tistax tiġi eskluża għal kollox. Għal din ir-raġuni, il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jużaw miżuri kontraċettivi mhux ormonali waqt it-trattament.

**4.6 Fertilità, tqala u treddigħ**

Tqala

M’hemmx *data* jew hemm *data* limitata dwar l-użu ta’ Hyftor f’nisa tqal. Studji fl-annimali wrew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva wara għoti sistemiku (ara sezzjoni 5.3).

Hyftor m’għandux jintuża waqt it-tqala, sakemm il-kondizzjoni klinika tal-mara ma tkunx teħtieġ trattament b’sirolimus.

Treddigħ

*Data* farmakokinetika disponibbli fil-firien uriet eliminazzjoni ta’ sirolimus mogħti b’mod sistemiku fil-ħalib. Mhux magħruf jekk sirolimus jiġix eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem, għalkemm *data* klinika wriet li l-esponiment sistemiku huwa baxx wara l-għoti ta’ Hyftor.

Gћandha tittieћed deċiżjoni jekk jitwaqqafx it-treddigћ jew titwaqqafx it-terapija b’Hyftor, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju tat-treddigћ gћat-tarbija u l-benefiċċju tat-terapija gћall-mara.

Fertilità

Indebolimenti tal-parametri tal-isperma ġew osservati fost xi pazjenti ttrattati b’mod sistemiku b’sirolimus. Fil-biċċa l-kbira tal-każijiet dawn l-effetti kienu riversibbli mat-twaqqif tat-trattament sistemiku b’sirolimus.

**4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni**

Hyftor m’għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni.

**4.8 Effetti mhux mixtieqa**

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi rrappurtati b’mod komuni kienu avvenimenti ta’ irritazzjoni tal-ġilda, inklużi irritazzjoni fis-sit tal-applikazzjoni (34.7%), ġilda xotta (33.7%), akne (19.4%), u ħakk (11.2%). Dawn l-avvenimenti ġeneralment kienu ħfief jew moderati fl-intensità, ma kinux serji, u ma wasslux għat-twaqqif tat-trattament.

Lista ta’ reazzjonijiet avversi f’tabella

Ir-reazzjonijiet avversi rrappurtati mill-istudji kliniċi huma elenkati fit-tabella 1 skont il-klassi tas-sistemi u tal-organi u l-frekwenza bl-użu tal-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna (≥ 1/10), komuni (≥ 1/100 sa < 1/10), mhux komuni (≥ 1/1 000 sa < 1/100), rari (≥ 1/10 000 sa < 1/1 000), rari ħafna (< 1/10 000), u mhux magħrufa (ma tistax tiġi stmata mid-*data* disponibbli). F’kull grupp ta’ frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati skont is-serjetà tagħhom bl-aktar serji l-ewwel.

**Tabella 1: Reazzjonijiet avversi**

| **Klassi tas-sistemi u tal-organi** | **Komuni ħafna** | **Komuni** |
| --- | --- | --- |
| Infezzjonijiet u infestazzjonijiet |  | Konġuntivite;  Follikulite  Furunklu;  *Tinea versicolour* |
| Disturbi fl-għajnejn |  | Irritazzjoni fl-għajnejn;  Eritema tal-kapell tal-għajn;  Iperimija fl-għajnejn |
| Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali |  | Skumdità fl-imnieħer |
| Disturbi gastrointestinali |  | Stomatite |
| Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta’ taħt il-ġilda | Ġilda xotta;  Ħakk  Akne | Asteatożi;  Dermatite;  Dermatite tal-kuntatt;  Dermatite f’sura ta’ akne;  Ċesta fil-ġilda;  Ekżema  Ponta  Reazzjoni ta’ fotosensittività;  Raxx bil-ħakk;  Dermatite tas-seborrea  Dermatite kkawżata mid-dawl tax-xemx;  Urtikarja;  Xeroderma  Eritema;  Raxx;  Tqaxxir tal-ġilda;  Irritazzjoni fil-ġilda;  Emorraġija tal-ġilda |
| Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta’ mnejn jingħata | Irritazzjoni fis-sit tal-applikazzjoni | Emorraġija fis-sit tal-applikazzjoni;  Parastesija fis-sit tal-applikazzjoni;  Nefħa fis-sit tal-applikazzjoni |
| Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta’ xi proċedura |  | Brix fil-ġilda |

Deskrizzjoni ta’ reazzjonijiet avversi magħżula

*Irritazzjoni fis-sit tal-applikazzjoni*

Irritazzjoni fis-sit tal-applikazzjoni ta’ intensità ħafifa jew moderata seħħet f’34.7% tal-pazjenti ttrattati b’sirolimus ġell fl-istudji kliniċi. Irritazzjoni fis-sit tal-applikazzjoni ma kinitx teħtieġ it-twaqqif tat-trattament bil-prodott mediċinali.

*Ġilda xotta*

Ġilda xotta ta’ intensità ħafifa jew moderata seħħet fi 33.7% tal-pazjenti ttrattati b’sirolimus ġell fl-istudji kliniċi. Ġilda xotta ma kinitx teħtieġ it-twaqqif tat-trattament bil-prodott mediċinali.

*Akne*

B’mod globali l-akne kienet irrappurtata f’19.4% tal-pazjenti ttrattati b’sirolimus ġell fl-istudji kliniċi. L-akne kienet ta’ intensità ħafifa jew moderata; ma ġietx irrappurtata akne severa. L-akne/dermatite f’sura ta’ akne ma kinitx teħtieġ it-twaqqif tat-trattament bil-prodott mediċinali.

*Ħakk*

Ħakk ta’ intensità ħafifa jew moderata seħħ fi 11.2% tal-pazjenti ttrattati b’sirolimus ġell fl-istudji kliniċi. Ħakk ma kienx jeħtieġ it-twaqqif tat-trattament bil-prodott mediċinali.

Popolazzjoni pedjatrika

Fl-iżvilupp kliniku, ma kienet osservata l-ebda differenza fis-sigurtà bejn pazjenti pedjatriċi b’età minn 6 snin ’il fuq u pazjenti adulti inklużi fi studju ta’ Fażi III li kien jinkludi 27 pazjent ta’ ≤ 18 sena (Hyftor: n = 13) u fi studju fit-tul li kien jinkludi 50 pazjent ta’ ≤ 18 sena (Hyftor: il-pazjenti kollha).

Rappurtar ta’ reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta’ rappurtar nazzjonali imniżżla f’[Appendiċi V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Doża eċċessiva**

Jekk jinbela’ bi żball, jistgħu jkunu xierqa miżuri ġenerali ta’ appoġġ. Peress li ma tantx jinħall fl-ilma u t-twaħħil għoli mal-eritroċiti u l-proteini tal-plażma, sirolimus ma jitneħħiex b’mod sinifikanti permezz ta’ dijalisi.

**5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

**5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Inibituri ta’ protein kinase, inibituri tal-mira tal-mammiferi ta’ rapamycin (mTOR, *mammalian target of rapamycin*) kinase, Kodiċi ATC: L01EG04

Mekkaniżmu ta’ azzjoni

Il-mekkaniżmu eżatt ta’ azzjoni ta’ sirolimus fit-trattament ta’ anġjofibroma fil-kumpless ta’ sklerożi tuberuża mhuwiex magħruf eżattament.

B’mod ġenerali, sirolimus jinibixxi l-attivazzjoni ta’ mTOR li hija serine/threonine protein kinase li tagħmel parti mill-familja kinase relatata ma’ phosphatidylinositol‑3‑kinase (PI3K) u tirregola l-metaboliżmu ċellulari, it-tkabbir u l-proliferazzjoni. Fiċ-ċelluli, sirolimus jeħel ma’ immunophilin, FK Binding Protein‑12 (FKBP‑12), biex jiġġenera kumpless immunosoppressiv. Dan il-kumpless jeħel ma’ u jinibixxi l-attivazzjoni ta’ mTOR.

Effikaċja klinika u sigurtà

Sirolimus ġell ġie evalwat fi studju ta’ Fażi III, *randomised*, *double-blind* u kkontrollat bil-plaċebo (NPC‑12G‑1).

F’dan l-istudju, il-pazjenti rreġistrati kellhom ≥ 6 snin b’dijanjosi ta’ kumpless ta’ sklerożi tuberuża b’≥ 3 leżjonijiet ħomor ta’ anġjofibroma (AF, *angiofibroma*) fil-wiċċ b’dijametru ta’ ≥ 2 mm, u li ma kinux irċevew terapija bil-laser jew kirurġija qabel. Pazjenti b’sejbiet kliniċi bħal erożjoni, ulċera u eruzzjoni fuq jew madwar il-leżjoni tal-anġjofibroma, li jistgħu jaffettwaw il-valutazzjoni tas-sigurtà jew l-effikaċja, kienu esklużi.

Sirolimus ġell (jew plaċebo li jaqbel tiegħu) ġie applikat fuq il-leżjonijiet tal-AF fil-wiċċ darbtejn kuljum għal 12-il ġimgħa, b’ammont ta’ ġell Hyftor ta’ 125 mg (li jikkorrispondi għal 0.25 mg sirolimus) għal kull 50 ċm2 ta’ erja ta’ ġilda affettwata. Ma kien permess l-ebda prodott mediċinali ieħor b’effett ta’ trattament antiċipat fuq AF assoċjata mal-kumpless ta’ sklerożi tuberuża.

Ġew irreġistrati total ta’ 62 pazjent (30 fil-grupp ta’ sirolimus ġell u 32 fil-grupp tal-plaċebo). L-età medja kienet ta’ 21.6 snin fil-grupp ta’ sirolimus ġell u 23.3 snin fil-grupp tal-plaċebo u l-pazjenti pedjatriċi ammontaw għal 44% tal-popolazzjoni globali tal-prova.

Ir-riżultati tal-istudju ta’ Fażi III wera żieda statistikament sinifikanti fit-titjib kompost fl-AF (definit bħala titjib konkomitanti fid-daqs tal-AF u l-ħmura tal-AF) wara 12-il ġimgħa ta’ trattament b’sirolimus ġell, meta mqabbel ma’ trattament bil-plaċebo, abbażi ta’ valutazzjoni ta’ kumitat ta’ analiżi indipendenti (IRC, *independent review committee*). Ir-rata ta’ persuni li rrispondew, definita bħala pazjenti b’titjib jew titjib notevoli, kienet ta’ 60% b’sirolimus ġell kontra 0% bil-plaċebo (ara Tabella 2).

Tabella 2: Riżultati tal-effikaċja fl-istudju NPC‑12G‑1: titjib kompost fl-AF skont IRC fil-ġimgħa 12

|  | Sirolimus ġell | Plaċebo |
| --- | --- | --- |
| Pazjenti, n (%) | 30 (100.0) | 32 (100.0) |
| Titjib notevoli | 5 (16.7) | 0 |
| Titjib | 13 (43.3) | 0 |
| Titjib żgħir | 11 (36.7) | 5 (15.6) |
| L-ebda bidla | 1 (3.3) | 26 (81.3) |
| Kemmxejn aggravat | 0 | 0 |
| Aggravat | 0 | 0 |
| Mhux evalwat | 0 | 1 (3.1) |
| Valur p (*Wilcoxon rank sum test*) | < 0.001 | |

Bidla fid-daqs tal-AF fil-Ġimgħa 12 meta mqabbla mal-linja bażi tjiebet b’mod notevoli jew tjiebet f’60% (Intervall ta’ Kunfidenza (CI, *Confidence Interval*) ta’ 95%): 41%‑77%) tal-pazjenti li kienu qed jirċievu sirolimus ġell vs 3% (CI ta’ 95%: 0%‑11%) tal-pazjenti li kienu qed jirċievu plaċebo. Bidla fil-ħmura tal-AF fil-Ġimgħa 12 meta mqabbla mal-linja bażi (skont IRC) tjiebet b’mod notevoli jew tjiebet f’40% (CI ta’ 95%: 23%‑59%) tal-pazjenti li kienu qed jirċievu sirolimus ġell vs 0% (CI ta’ 95%: 0%‑11%) tal-pazjenti li kienu qed jirċievu plaċebo. It-Tabella 3 tiġbor fil-qosor l-effikaċja fi gruppi ta’ etajiet differenti.

Tabella 3: Riżultati tal-effikaċja fl-istudju NPC‑12G‑1: titjib kompost fl-AF skont IRC fil-ġimgħa 12, stratifikat skond l-età. Id-*data* ppreżentata indikat ir-riżultat “titjib notevoli” u “titjib”.

|  | Sirolimus ġell | Plaċebo | Valur p\* |
| --- | --- | --- | --- |
| 6‑11-il sena | 5/6 (83.3%) | 0/6 (0.0%) | 0.004 |
| 12‑17-il sena | 6/7 (85.7%) | 0/6 (0.0%) | 0.010 |
| ≥ 18-il sena | 7/17 (41.2%) | 0/20 (0.0%) | 0.000 |

\* Test ta’ Wilcoxon ta’ 2 kampjuni

**5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

Assorbiment

Fl-istudju ta’ fażi III f’pazjenti ttrattati għal anġjofibroma, 70% tal-pazjenti kellhom konċentrazzjonijiet ta’ sirolimus fil-plażma li setgħu jitkejlu wara 12-il ġimgħa ta’ trattament (firxa 0.11‑0.50 ng/ml). Kampjuni tad-demm inkisbu fl-istudju fit-tul ta’ 52 ġimgħa f’punti ta’ żmien definiti minn qabel u l-konċentrazzjoni massima ta’ sirolimus imkejla fi kwalunkwe żmien f’pazjenti adulti kienet ta’ 3.27 ng/ml u l-konċentrazzjoni massima ta’ sirolimus imkejla fi kwalunkwe żmien f’pazjenti pedjatriċi kienet ta’ 1.80 ng/ml.

Distribuzzjoni

Għal sirolimus mogħti b’mod sistemiku, il-*half-life* terminali f’pazjenti bi trapjant tal-kliewi stabbli wara dożi multipli mill-ħalq kienet ta’ 62 ± 16-il siegħa.

Il-proporzjon tad-demm għall-plażma ta’ 36 jindika li sirolimus huwa maqsum b’mod estensiv f’elementi tad-demm iffurmati.

Bijotrasformazzjoni

Sirolimus huwa substrat kemm għaċ-ċitokroma CYP3A4 kif ukoll għal P‑gp. Sirolimus huwa metabolizzat b’mod estensiv permezz ta’ O‑demethylation u/jew idrossilazzjoni. Seba’ metaboliti ewlenin, inklużi hydroxyl, demethyl, u hydroxydemethyl, huma identifikabbli fid-demm sħiħ. Sirolimus huwa l-komponent ewlieni fid-demm sħiħ tal-bniedem u jikkontribwixxi għal aktar minn 90% tal-attività immunosoppressiva.

Eliminazzjoni

It-tneħħija ta’ sirolimus fil-biċċa l-kbira ssir permezz tar-rotta epatika/ippurgar. Wara doża orali waħda ta’ [14C]‑sirolimus f’voluntiera f’saħħithom, l-akbar ammont (91.1%) ta’ radjuattività ġie rkuprat mill-ippurgar, u ammont żgħir biss (2.2%) kien eliminat fl-awrina.

Popolazzjonijiet speċjali

*Anzjani*

M’hemm l-ebda *data* farmakokinetika disponibbli wara l-għoti ta’ sirolimus ġell lil pazjenti b’età ta’ 65 sena jew aktar peress li studji li saru b’sirolimus ġell ma kinux jinkludu pazjenti ta’ din l-età (ara sezzjoni 4.2).

*Indeboliment tal-kliewi*

Mhux disponibbli *data* farmakokinetika minn pazjenti b’indeboliment tal-kliewi.

*Indeboliment tal-fwied*

Mhux disponibbli *data* farmakokinetika minn pazjenti b’indeboliment tal-fwied.

*Popolazzjoni pedjatrika*

Statistika deskrittiva tal-konċentrazzjonijiet ta’ sirolimus fid-demm ma wriet l-ebda differenzi rilevanti fil-kampjuni ta’ wara d-doża meħuda wara 4 u 12-il ġimgħa ta’ trattament bejn pazjenti adulti u dawk pedjatriċi b’età ta’ 6‑11-il sena u 12‑17-il sena.

**5.3 Tagħrif ta’ qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Effett tossiku minn dożi ripetuti u tolleranza lokali

F’xadini cynomolgus ittrattati darbtejn kuljum b’2 mg/g u 8 mg/g ta’ sirolimus ġell għal 9 xhur kienu osservati effetti tossiċi f’xadin maskili wieħed b’8 mg/g ġell u f’xadina femminili waħda b’2 mg/g ġell f’livelli ta’ esponiment simili għall-livelli ta’ esponiment kliniku wara l-għoti sistemiku ta’ sirolimus u b’relevanza possibbli għall-użu kliniku, li kienu kif ġej: infjammazzjoni tal-bidu tal-musrana l-kbira, kolite u infjammazzjoni tar-rektum, vakuolazzjoni tal-epitelju tubulari prossimali tal-kliewi, dilatazzjoni tat-tubuli distali u l-kanali tal-ġbir, tkabbir tal-glandoli adrenali u ipertrofija/eosinofilja taż-żona faxxikulata, ammont baxx ta’ ċelluli fil-mudullun, atrofija tat-timu, tal-glandoli limfatiċi u l-polpa l-bajda tal-milsa, atrofija aċinari tal-frixa eżokrina u tal-glandola submandibulari.

Wara trattament sistemiku b’sirolimus, ġew osservati vakuolazzjoni taċ-ċelluli *islet* tal-frixa, deġenerazzjoni tubulari fit-testikoli, ulċerazzjoni gastrointestinali, ksur u kallijiet fl-għadam, ematopoesi tal-fwied, u fosfolipidożi pulmonari.

Reazzjonijiet simili għal fotosensittività kienu osservati fi studji dwar it-tolleranza lokali fil-fniek tal-Indi.

Mutaġeniċità

Sirolimus ma kienx mutaġeniku fl-analiżi tal-mutazzjoni inversa fil-batterja *in vitro*, fl-analiżi ta’ aberrazzjoni tal-kromożomi taċ-ċelluli tal-ovarju tal-ħamster Ċiniż, fl-analiżi ta’ mutazzjoni ’l quddiem ta’ ċelluli tal-limfoma tal-ġurdien, jew fl-analiżi tal-mikronukleu tal-ġurdien *in vivo*.

Karċinoġeniċità

Studji fit-tul dwar il-karċinoġeniċità mwettqa fuq il-ġrieden u l-firien bl-użu ta’ għoti sistemiku ta’ sirolimus urew inċidenzi akbar ta’ limfomi (ġrieden maskili u femminili), adenoma epatoċellulari u karċinoma (ġrieden maskili) u lewkimja granuloċitika (ġrieden femminili). Fil-ġurdien, leżjonijiet ulċerattivi kroniċi fil-ġilda żdiedu. Il-bidliet jistgħu jkunu relatati ma’ immunosoppressjoni kronika. Fil-far, ġew innutati adenomi taċ-ċelluli tal-interstizju tat-testikoli.

Bijoanaliżi tal-karċinoġenesi tal-ġilda f’żewġ stadji fil-ġrieden ma wriet l-ebda żvilupp ta’ tumuri fill-ġilda wara trattament b’2 mg/g jew 8 mg/g ta’ sirolimus ġell li jindika li sirolimus ġell ma jippromwovix karċinoġenesi tal-ġilda meta jingħata wara inizjazzjoni b’dimethylbenz[a]anthracene (DMBA).

Effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva

Fi studji dwar l-effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva bl-użu ta’ għoti sistemiku ta’ sirolimus, kien osservat tnaqqis fil-fertilità fil-firien irġiel. Tnaqqis parzjalment riversibbli fl-għadd tal-isperma kien irrappurtat fi studju ta’ 13-il ġimgħa fuq il-firien. Tnaqqis fil-piż tat-testikoli u/jew leżjonijiet istoloġiċi (eż. atrofija tubulari u ċelluli tubulari ġganti) kienu osservati fil-firien u fi studju fuq ix-xadini. Fil-firien, sirolimus ikkawża tossiċità għall-embriju/fetu li kienet manifestata bħala mortalità u tnaqqis fil-piż tal-fetu (b’ittardjar assoċjat fl-ossifikazzjoni tal-iskeletru).

**6. TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU**

**6.1 Lista ta’ eċċipjenti**

Carbomer

Ethanol anidru

Trolamine

Ilma purifikat

**6.2 Inkompatibbiltajiet**

Mhux applikabbli.

**6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

15-il xahar

Żmien kemm idum tajjeb wara li jinfetaħ għall-ewwel darba: 4 ġimgħat.

**6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Aħżen fi friġġ (2 °C – 8 °C).

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa’ mid-dawl.

Żomm ’il bogħod min-nar.

**6.5 In-natura tal-kontenitur u ta’ dak li hemm ġo fih**

Stoċċ tal-aluminju b’għatu tal-polyethylene ta’ densità għolja.

Daqs tal-pakkett: Stoċċ wieħed li fih 10 g ta’ ġell.

**6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi**

Kwalunkwe prodott mediċinali li jifdal, kif ukoll il-materjali użati għall-għoti tiegħu, għandhom jiġu meqruda skont il-proċedura applikabbli għal sustanza ċitotossika u f’konformità mal-leġiżlazzjoni attwali dwar l-eliminazzjoni ta’ skart perikoluż.

**7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Plusultra pharma GmbH,

Fritz-Vomfelde-Str. 36

40547 Düsseldorf

Il-Ġermanja

**8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/23/1723/001

**9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 15 ta’ Mejju 2023

**10. DATA TA’ REVIŻJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

**ANNESS II**

**A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT**

**B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

**C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

**D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

**A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-ħruġ tal-lott

HWI pharma services GmbH

Straßburger Straße 77

77767 Appenweier

Il-Ġermanja

**B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

**C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

* **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta’ referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jippreżenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

**D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

* **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta’ farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

* Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
* Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista’ twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

**ANNESS III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA’ TAGĦRIF**

**A. TIKKETTAR**

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA**

**KARTUNA TA’ BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Hyftor 2 mg/g ġell

sirolimus

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA**

Kull gramma ta’ ġell fiha 2 mg ta’ sirolimus.

**3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

Eċċipjenti: Carbomer, ethanol anidru, trolamine u ilma purifikat.

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Ġell

10 g

**5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

Għall-użu għall-ġilda biss.

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

**8. DATA TA’ SKADENZA**

JIS

Armi l-istoċċ 4 ġimgħat wara li jinfetaħ għall-ewwel darba.

Data meta nfetaħ għall-ewwel darba:

Data meta għandu jintrema:

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN**

Aħżen fi friġġ.

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa’ mid-dawl.

Żomm ’il bogħod min-nar.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA’ PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Plusultra pharma GmbH

Fritz-Vomfelde-Straße 36

40547 Düsseldorf

Il-Ġermanja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/23/1723/001

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Hyftor

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC

SN

NN

**TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGĦAR EWLENIN**

**STOĊĊ**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GĦANDU JINGĦATA**

Hyftor 2 mg/g ġell

sirolimus

Għall-użu għall-ġilda biss.

**2. METODU TA’ KIF GĦANDU JINGĦATA**

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu.

**3. DATA TA’ SKADENZA**

JIS

Armi l-istoċċ 4 ġimgħat wara li jinfetaħ għall-ewwel darba.

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ**

10 g

**6. OĦRAJN**

Aħżen fi friġġ

**B. FULJETT TA’ TAGĦRIF**

**Fuljett ta’ tagħrif: Informazzjoni għall-utent**

**Hyftor 2 mg/g ġell**

sirolimus

**Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.**

* Żomm dan il-fuljett. Jista’ jkollok bżonn terġa’ taqrah.
* Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.
* Din il-mediċina ġiet mogħtija lilek biss. M’għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista’ tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta’ mard bħal tiegħek.
* Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f’dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

**F’dan il-fuljett**

1. X’inhu Hyftor u għalxiex jintuża

2. X’għandek tkun taf qabel ma tuża Hyftor

3. Kif għandek tuża Hyftor

4. Effetti sekondarji possibbli

5. Kif taħżen Hyftor

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

**1. X’inhu Hyftor u għalxiex jintuża**

Hyftor fih is-sustanza attiva sirolimus, li hija mediċina li tnaqqas l-attività tas-sistema immuni.

F’pazjenti b’kumpless ta’ sklerożi tuberuża, proteina li tirregola s-sistema immuni, m‑TOR, hija attiva żżejjed. Billi jimblokka l-attività ta’ m‑TOR, Hyftor jirregola t-tkabbir taċ-ċelluli u jnaqqas in-numru jew id-daqs tal-anġjofibromi.

Hyftor hija mediċina użata biex tittratta adulti u tfal ta’ età minn 6 snin ’il fuq b’anġjofibroma fil-wiċċ ikkawżata minn kumpless ta’ sklerożi tuberuża. Il-kumpless ta’ sklerożi tuberuża huwa marda ġenetika rari li tikkawża tumuri mhux kanċerużi li jikbru f’organi differenti tal-ġisem, inklużi l-moħħ u l-ġilda. F’ħafna pazjenti l-marda tikkawża anġjofibromi, leżjonijiet (tkabbir) mhux kanċeruż tal-ġilda u tal-membrani mukużi (superfiċje niedja tal-ġisem, bħall-kisja tal-ħalq) fil-wiċċ.

**2. X’għandek tkun taf qabel ma tuża Hyftor**

**Tużax Hyftor** jekk inti allerġiku għal sirolimus jew għal xi sustanza oħra ta’ din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).

**Twissijiet u prekawzjonijiet**

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tuża Hyftor jekk għandek:

* sistema immuni mdgħajfa
* tnaqqis sever fil-funzjoni tal-fwied

Evita l-kuntatt ta’ Hyftor mal-għajnejn, mal-kisja tal-ħalq jew tal-imnieħer, jew ma’ feriti. B’mod simili, m’għandux jintuża fuq ġilda irritata jew ġilda li hija infettata jew li b’xi mod ieħor mhix intatta.

F’każ ta’ kuntatt bi żball huwa rakkomandat li tneħħi l-ġell immedjatament billi taħsel iż-żona.

Evita li tesponi ġilda ttrattata b’Hyftor għad-dawl tax-xemx dirett peress li dan jista’ jikkawża effetti sekondarji fil-ġilda. Dan jinkludi kemm dawl tax-xemx naturali kif ukoll dak artifiċjali (pereżempju fis-solarium). It-tabib tiegħek ser jagħtik parir dwar protezzjoni xierqa mix-xemx, bħall-użu ta’ krema għall-ħarsien mix-xemx u ħwejjeġ biex tgħatti l-ġilda jew li tilbes xedd ir-ras.

**Tfal**

Hyftor mhux rakkomandat għal tfal b’età ta’ inqas minn 6 snin peress li l-prodott ma ġiex studjat biżżejjed f’dan il-grupp ta’ età.

**Mediċini oħra u Hyftor**

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tuża, użajt dan l-aħħar jew tista’ tuża xi mediċini oħra.

Tapplikax mediċini oħra fiż-żona tal-ġilda ttrattata b’Hyftor.

**Tqala u treddigħ**

Hyftor mhux rakkomandat waqt it-tqala sakemm it-tabib tiegħek ma jaħseb li l-benefiċċji tat-trattament huma akbar mir-riskji. M’hemmx tagħrif dwar l-użu ta’ Hyftor f’nisa tqal.

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċezzjoni sigura waqt it-trattament b’Hyftor.

Mhux magħruf jekk sirolimus jiġix eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem wara trattament b’Hyftor. Int u t-tabib tiegħek għandkom tieħdu deċiżjoni jekk jitwaqqafx it-treddigћ jew titwaqqafx it-terapija b’Hyftor wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju tat-treddigћ gћat-tarbija tiegħek u l-benefiċċju tat-terapija gћalik.

Jekk inti tqila jew qed tredda’, taħseb li tista’ tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispiżjar tiegħek qabel tuża din il-mediċina.

**Sewqan u tħaddim ta’ magni**

Din il-mediċina mhix mistennija li jkollha effett fuq il-ħila biex issuq jew tħaddem magni.

**Hyftor fih l-alkoħol**

Din il-mediċina fiha 458 mg alkoħol (ethanol) f’kull gramma.Dan jista’ jikkawża sensazzjoni ta’ ħruq meta jiġi applikat fuq ġilda mhux intatta.

**3. Kif għandek tuża Hyftor**

Dejjem għandek tuża din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispiżjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

**Id-doża rakkomandata hija**

It-tabib jew l-ispiżjar tiegħek ser juruk kemm għandek tuża ġell.

Strixxa ta’ ġell ta’ madwar 0.5 cm darbtejn kuljum hija rakkomandata għal leżjoni ta’ madwar 7 b’7 cm (50 cm2).

Id-doża massima rakkomandata kuljum fuq il-wiċċ hija:

* tfal minn 6 snin sa 11-il sena: mhux aktar minn strixxa ġell ta’ 1 ċm darbtejn kuljum
* adulti u tfal minn 12-il sena ’l fuq: mhux aktar minn strixxa ġell ta’ 1.25 ċm darbtejn kuljum

**Kif tapplika l-ġell**

Applika saff irqiq ta’ Hyftor darbtejn kuljum (filgħodu u filgħaxija) fuq l-erja tal-ġilda affettwata u għorok bil-mod biex jidħol fil-ġilda. L-applikazzjoni għandha ssir darba filgħodu u darba filgħaxija qabel tmur torqod. Illimita l-użu għal żoni tal-ġilda affettwati minn anġjofibroma. Tgħattix il-ġilda affettwata wara l-applikazzjoni ta’ Hyftor.

Aħsel idejk b’attenzjoni qabel u immedjatament wara li tuża l-ġell biex tevita kwalunkwe tixrid jew inġestjoni mhux intenzjonati.

**Kemm iddum tużah**

It-tabib tiegħek ser jgħidlek għal kemm żmien għandek iddum tuża Hyftor.

**Jekk tuża Hyftor aktar milli suppost**

Hyftor jiġi applikat fuq il-ġilda u l-assorbiment fil-ġisem huwa minimu. Dan jagħmel doża eċċessiva improbabbli ħafna.

Jekk tapplika wisq ġell fuq leżjoni, neħħi l-ġell żejjed billi timsħu b’attenzjoni b’xugaman tal-karti u armi x-xugaman.

Jekk inti jew xi ħadd ieħor bi żball tibla’ xi ġell, ikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament.

**Jekk tinsa tuża Hyftor**

Jekk tinsa tuża l-mediċina filgħodu, applika l-ġell immedjatament malli tiftakar qabel l-ikla ta’ filgħaxija tiegħek tal-istess jum. Wara l-ikla ta’ filgħaxija tiegħek, agħti Hyftor biss qabel ma torqod f’dak il-jum. Jekk tinsa tuża l-mediċina qabel ma torqod, aqbeż dik id-doża. Tapplikax aktar ġell biex tpatti għal doża li tkun insejt tieħu.

**Jekk tieqaf tuża Hyftor**

It-tabib tiegħek ser jgħidlek għal kemm żmien għandek iddum tuża Hyftor u meta tista’ twaqqaf it-trattament. Tieqafx tużah mingħajr ma tkellem lit-tabib tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta’ din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.

**4. Effetti sekondarji possibbli**

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista’ tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f’kulħadd.

**Komuni ħafna** (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10)

* ġilda xotta
* ħakk fil-ġilda
* akne
* irritazzjoni fis-sit tal-applikazzjoni, bħal ħmura, ħruq, tingiż, ħakk, nefħa u/jew tnemnim

**Komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)

* fsada fis-sit tal-applikazzjoni
* sensazzjoni mhux normali, inkluż fis-sit tal-applikazzjoni, bħal tirżiħ, tingiż, tnemnim u ħakk
* nefħa fis-sit tal-applikazzjoni
* ekżema kkaratterizzata minn bidliet li jseħħu meta l-ġilda ssir xotta ħafna, ħamra, ikollok il-ħakk u maqsuma
* ċesta fil-ġilda (ċesta li jkun fiha tessut solidu jew strutturi bħal xagħar)
* raxx, raxx bil-ħakk
* tqaxxir tal-ġilda
* irritazzjoni fil-ġilda
* ħmura
* fsada mill-ġilda
* dermatite (infjammazzjoni tal-ġilda), inkluża dermatite tal-kuntatt (infjammazzjoni tal-ġilda wara kuntatt mal-mediċina), dermatite sura ta’ akne (infjammazzjoni tal-ġilda b’ponot żgħar li jixbħu l-akne), dermatite tas-seborrea (kondizzjoni tal-ġilda li taffettwa r-ras b’ġilda bil-qoxra u ħamra), dermatite solari (infjammazzjoni tal-ġilda wara esponiment għad-dawl tax-xemx)
* ġilda xotta, iebsa u bil-qoxra
* ħorriqija
* għoqiedi
* imsiemer
* tinea versicolour (infezzjoni kkawżata minn fungi fil-ġilda)
* infjammazzjoni tal-kisja tal-ħalq
* żieda fis-sensittività għad-dawl
* ħmura tal-kappell tal-għajn
* għajn ħamra
* irritazzjoni fl-għajnejn
* konġuntivite (ħmura u skumdità fl-għajn)
* infjammazzjoni tal-follikuli tax-xagħar
* sensazzjonijiet bħal tnemnim, tirżiħ u tingiż
* skumdità fl-imnieħer

**Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f’dan il-fuljett. Tista’ wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta’ rappurtar nazzjonali mniżżla f’[Appendiċi V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista’ tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta’ din il-mediċina.

**5. Kif taħżen Hyftor**

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta’ meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u fuq l-istoċċ wara JIS. Id-data ta’ meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta’ dak ix-xahar.

Aħżen fi friġġ (2 °C – 8 °C).

Aħżen fl-istoċċ oriġinali sabiex tilqa’ mid-dawl.

Żomm ’il bogħod min-nar.

Armi l-istoċċ u kwalunkwe ġell li jkun fadal 4 ġimgħat wara li jinfetaħ għall-ewwel darba.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m’għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

**6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

**X’fih Hyftor**

* Is-sustanza attiva hi sirolimus. Kull gramma ta’ ġell fiha 2 mg ta’ sirolimus
* Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma carbomer, ethanol anidru, trolamine, u ilma purifikat (ara sezzjoni 2 “Hyftor fih l-alkoħol”).

**Kif jidher Hyftor u l-kontenut tal-pakkett**

Hyftor huwa ġell trasparenti u bla kulur. Huwa disponibbli fi stoċċ tal-aluminju li fih 10 g ta’ ġell.

Daqs tal-pakkett: Stoċċ wieħed

**Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq**

Plusultra pharma GmbH

Fritz-Vomfelde-Str. 36

40547 Düsseldorf

Il-Ġermanja

**Manifattur**

HWI pharma services GmbH

Straßburger Straße 77

77767 Appenweier

Il-Ġermanja

**Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f’**

**Sorsi oħra ta’ informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: <http://www.ema.europa.eu>. Hemm ukoll links għal siti elettroniċi oħra dwar mard rari u kura.