

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Hyftor 2 mg/g gel

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke gram gel bevat 2 mg sirolimus.

### Hulpstof met bekend effect

Elke gram gel bevat 458 mg ethanol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Gel

Kleurloze, transparante gel.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Hyftor is geïndiceerd voor de behandeling van faciaal angiofibroom geassocieerd met tubereuze-sclerosecomplex bij volwassenen en pediatrische patiënten van 6 jaar en ouder.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

#### Dosering

Tweemaal daags ('s ochtends en bij het slapengaan) moet dit geneesmiddel worden aangebracht op het aangetaste gebied. Het aanbrengen moet worden beperkt tot de huidgebieden met angiofibroom.

Een dosis van 125 mg gel (of 0,5 cm gel, overeenkomend met 0,25 mg sirolimus) moet op elke laesie van 50 cm<sup>2</sup> in het gezicht worden aangebracht.

De aanbevolen dagelijkse maximumdosis in het gezicht is:

- Patiënten in de leeftijd van 6-11 jaar mogen maximaal 600 mg gel (1,2 mg sirolimus) per dag aanbrengen, overeenkomend met een lijn gel van ongeveer 2 cm.
- Patiënten in de leeftijd van ≥ 12 jaar mogen maximaal 800 mg gel (1,6 mg sirolimus) per dag aanbrengen, overeenkomend met een lijn gel van ongeveer 2,5 cm.

De dosis moet gelijk worden verdeeld voor twee toedieningen.

#### Vergeeten dosis

Als 's ochtends de eerste dosis is vergeten, moet deze onmiddellijk worden aangebracht zodra men eraan denkt, op voorwaarde dat dit vóór het avondeten van diezelfde dag is. Anders mag die dag alleen de avonddosis worden aangebracht. Als 's avonds het aanbrengen is vergeten, mag deze dosis niet op een later tijdstip alsnog worden aangebracht.

## Bijzondere populaties

### *Ouderen*

Voor oudere patiënten ( $\geq 65$  jaar) is geen aanpassing van de dosis nodig (zie rubriek 5.2).

### *Verminderde nierfunctie*

Er is geen formeel onderzoek uitgevoerd met patiënten met een verminderde nierfunctie. Bij deze populatie hoeft de dosis echter niet te worden aangepast, omdat bij personen die Hyftor gebruiken, de systemische blootstelling aan sirolimus gering is.

### *Verminderde leverfunctie*

Er is geen formeel onderzoek uitgevoerd met patiënten met een verminderde leverfunctie. Bij deze populatie hoeft de dosis echter niet te worden aangepast, omdat bij personen die Hyftor gebruiken, de systemische blootstelling aan sirolimus gering is (zie rubriek 4.4).

### *Pediatrische patiënten*

Bij volwassenen en kinderen van 12 jaar en ouder is de dosering hetzelfde (in totaal maximaal 800 mg gel per dag).

Voor patiënten in de leeftijd van 6-11 jaar is de maximumdosis in totaal 600 mg gel per dag.

De veiligheid en werkzaamheid van Hyftor bij kinderen jonger dan 6 jaar zijn niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden gegeven in rubriek 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

## Wijze van toediening

Uitsluitend voor cutaan gebruik.

Het aanbrengen moet worden beperkt tot gebieden van laesies met faciaal angiofibroom (zie rubriek 4.4.).

Een dunne laag gel moet worden aangebracht op de aangetaste huid en voorzichtig worden ingewreven.

De aanbrengingsplaats mag niet worden afgedekt.

De gel mag niet worden aangebracht rondom de ogen of op de oogleden (zie rubriek 4.4).

Als behandeling geen effect blijkt te hebben, moet na 12 weken de toediening van Hyftor worden stopgezet.

Vóór en na het aanbrengen van de gel moeten de handen zorgvuldig worden gewassen om ervoor te zorgen dat er op de handen geen gel overblijft die dan per ongeluk kan worden ingeslikt of waardoor enig ander deel van het lichaam of andere personen aan sirolimus zouden kunnen worden blootgesteld.

## **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

## **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

### Immuungedepriemeerde patiënten

Hoewel systemische blootstelling veel geringer is na topische behandeling met Hyftor dan na systemische behandeling met sirolimus, mag als voorzorgsmaatregel de gel niet worden gebruikt bij immuungecompromitteerde volwassenen en kinderen.

### Slijmvliezen en beschadigde huid

Hyftor mag niet worden gebruikt op wonden, geïrriteerde huid of huid met een klinisch bevestigde

diagnose van een infectie en ook niet bij patiënten van wie bekend is dat ze een defecte huidbarrière hebben.

Contact met ogen of slijmvliezen (mond, neus) moet worden vermeden. Daarom mag de gel niet worden aangebracht rondom de ogen of op de oogleden.

### Fotosensitiviteit

Fotosensitiviteitsreacties zijn waargenomen bij patiënten die werden behandeld met Hyftor (zie rubriek 4.8 en 5.3). Daarom moeten patiënten blootstelling aan natuurlijk of kunstmatig zonlicht tijdens de behandelingsperiode vermijden. Artsen moeten patiënten advies geven over gepaste bescherming tegen de zon, zoals de tijd in de zon tot een minimum beperken, het gebruik van een zonnebrandmiddel en het bedekken van de huid met gepaste kleding en/of een hoofddeksel.

### Huidkanker

In preklinisch onderzoek is huidkanker waargenomen na langdurige behandeling met sirolimus voor oraal gebruik (zie rubriek 5.3) en bij patiënten die systemisch werden behandeld voor immunosuppressie. Hoewel systemische blootstelling veel geringer is tijdens behandeling met sirolimus-gel dan bij systemisch toegediend sirolimus, moeten patiënten om fotosensitiviteit te voorkomen blootstelling aan natuurlijk of kunstmatig zonlicht tijdens de therapie tot een minimum beperken of vermijden door dezelfde maatregelen te nemen als hierboven vermeld.

### Lymfoproliferatieve aandoeningen

Lymfoproliferatieve aandoeningen als gevolg van chronisch systemisch gebruik van immunosuppressiva zijn gemeld bij patiënten.

### Ernstig verminderde leverfunctie

Sirolimus wordt gemetaboliseerd in de lever en na topische toediening zijn bloedconcentraties laag. Als potentieel systemische bijwerkingen worden waargenomen, moet bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie de behandeling als voorzorgsmaatregel worden stopgezet.

### Hyperlipidemie

Verhoogde serumwaarden van cholesterol of triglyceriden zijn waargenomen tijdens behandeling met sirolimus, met name na orale toediening. Van patiënten bij wie hyperlipidemie is vastgesteld, moeten de lipidenwaarden in bloed regelmatig worden gecontroleerd tijdens behandeling met sirolimus-gel.

### Hulpstoffen met bekend effect

#### Ethanol

Dit geneesmiddel bevat 458 mg ethanol per gram. Dit kan een brandend gevoel geven op de huid als de huid beschadigd is.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Sirolimus wordt uitgebreid gemetaboliseerd door het CYP3A4-iso-enzym en is een substraat voor de multidrug effluxpomp P-glycoproteïne (P-gp). Bovendien is *in vitro* gebleken dat sirolimus een remmend effect heeft op humaan microsomaal cytochroom P450 CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 en CYP3A4/5 van de lever. Gezien de geringe systemische blootstelling na topische toediening wordt niet verwacht dat klinisch relevante interacties optreden, maar Hyftor moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die gelijktijdig respectieve geneesmiddelen gebruiken. Potentiële bijwerkingen moeten worden gemonitord en als ze worden waargenomen, moet de behandeling

worden onderbroken.

Tijdens behandeling mogen op de laesies van faciaal angiofibroom geen andere topische behandelingen worden gebruikt, behalve zonnebrandmiddelen.

### Vaccinatie

Tijdens behandeling met Hyftor zijn vaccinaties mogelijk minder effectief. Vaccinatie met levende vaccins moet worden vermeden tijdens behandeling.

### Orale anticonceptiva

Er is met Hyftor en orale anticonceptiva geen onderzoek naar interacties uitgevoerd. Vanwege de geringe systemische blootstelling aan sirolimus tijdens topische behandeling met Hyftor zijn farmacokinetische geneesmiddelinteracties onwaarschijnlijk. Tijdens langdurige behandeling met Hyftor kan de kans op veranderingen in de farmacokinetiek die invloed kunnen hebben op de werkzaamheid van het orale anticonceptivum, niet volledig worden uitgesloten. Daarom moeten patiënten geadviseerd worden om tijdens de behandeling een niet-hormonaal anticonceptivum te gebruiken.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van Hyftor bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken na systemische toediening (zie rubriek 5.3). Hyftor mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met sirolimus noodzakelijk maakt.

### Borstvoeding

Uit beschikbare farmacokinetische gegevens bij ratten blijkt dat systemisch toegediend sirolimus in melk wordt uitgescheiden. Het is niet bekend of sirolimus in de moedermelk wordt uitgescheiden, hoewel uit klinische gegevens is gebleken dat systemische blootstelling gering is na toediening van Hyftor.

Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Hyftor moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

### Vruchtbaarheid

Bij sommige patiënten die systemisch werden behandeld met sirolimus, zijn verstoorde spermaparameters waargenomen. In de meeste gevallen waren deze effecten omkeerbaar bij stopzetting van de systemische behandeling met sirolimus.

## **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Hyftor heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

## **4.8 Bijwerkingen**

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gemelde bijwerkingen waren voorvallen van huidirritatie, waaronder irritatie op de toedieningsplaats (34,7%), droge huid (33,7%), acne (19,4%) en pruritus (11,2%). Doorgaans waren deze voorvallen licht of matig in intensiteit en niet ernstig, en leidden ze niet tot stopzetting van de

behandeling.

### Lijst met bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen die zijn gemeld in de klinische onderzoeken, worden in tabel 1 vermeld volgens systeem/orgaanklasse en frequentie aan de hand van de volgende afspraak: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroepering zijn de bijwerkingen gerangschikt volgens afnemende ernst.

**Tabel 1: Bijwerkingen**

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Zeer vaak</b>	<b>Vaak</b>
Infecties en parasitaire aandoeningen		Conjunctivitis Folliculitis Furunkel Tinea versicolor
Oogaandoeningen		Oogirritatie Erytheem van het ooglid Oculaire hyperemie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Neusongemak
Maagdarmstelselaandoeningen		Stomatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	Droge huid Pruritus Acne	Asteatose Dermatitis Contactdermatitis Acneïforme dermatitis Dermiscyste Eczeem Papel Fotosensitiviteitsreactie Rash pruritus Seborroïsche dermatitis Zonnedermatose Urticaria Xeroderma Erytheem Rash Huidexfoliatie Huidirritatie Huidbloeding
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Irritatie op de toedieningsplaats	Hemorragie op de aanbreningsplaats Toedieningsplaats paresthesie Zwelling op de toedieningsplaats
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties		Huidabrasie

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

#### Irritatie op de toedieningsplaats

In klinische onderzoeken kwam irritatie op de toedieningsplaats met lichte of matige intensiteit voor bij 34,7% van de patiënten die werden behandeld met sirolimus-gel. De behandeling met het geneesmiddel hoefde niet te worden stopgezet door irritatie op de toedieningsplaats.

### Droge huid

In klinische onderzoeken kwam droge huid met lichte of matige intensiteit voor bij 33,7% van de patiënten die werden behandeld met sirolimus-gel. De behandeling met het geneesmiddel hoefde niet te worden stopgezet door droge huid.

### Acne

In klinische onderzoeken werd acne gemeld bij in totaal 19,4% van de patiënten die werden behandeld met sirolimus-gel. Acne was licht of matig in intensiteit; ernstige acne werd niet gemeld. De behandeling met het geneesmiddel hoefde niet te worden stopgezet door acne/acneïforme dermatitis.

### Pruritus

In klinische onderzoeken kwam pruritus met lichte of matige intensiteit voor bij 11,2% van de patiënten die werden behandeld met sirolimus-gel. De behandeling met het geneesmiddel hoefde niet te worden stopgezet door pruritus.

### Pediatrische patiënten

Tijdens de klinische ontwikkeling werd voor veiligheid geen verschil waargenomen tussen pediatrische patiënten van 6 jaar en ouder en volwassen patiënten die waren opgenomen in een fase III-onderzoek met 27 patiënten ≤ 18 jaar (Hyftor: n = 13) en een langetermijnonderzoek met 50 patiënten ≤ 18 jaar (Hyftor: allemaal).

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

## **4.9 Overdosering**

Bij accidenteel inslikken kunnen algemene, ondersteunende maatregelen geschikt zijn. Vanwege de geringe oplosbaarheid in water en de sterke binding aan erythrocyten en plasma-eiwit zal sirolimus niet in significante mate te verwijderen zijn met dialyse.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Immunosuppressiva, selectieve immunosuppressiva, ATC-code: nog niet toegewezen

### Werkingsmechanisme

Het exacte werkingsmechanisme van sirolimus bij de behandeling van angiofibroom in het tubereuze-sclerosecomplex is niet exact bekend.

In het algemeen heeft sirolimus een remmend effect op de activatie van mTOR, dat een serine/threonine-proteïnekinase is dat behoort tot de familie van fosfatidylinositol-3-kinase (PI3K)-gerelateerde kinase en metabolisme, groei en proliferatie van cellen reguleert. In cellen bindt sirolimus zich aan het immunofiline, FK-bindend proteïne-12 (FKBP-12), waardoor een immunosuppressief complex wordt gegenereerd. Dit complex bindt zich aan en remt de activatie van mTOR.

## Klinische werkzaamheid en veiligheid

Sirolimus-gel werd geëvalueerd in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase III-onderzoek (NPC-12G-1).

In dit onderzoek werden patiënten van  $\geq 6$  jaar opgenomen met de diagnose tubereuze-sclerosecomplex met  $\geq 3$  rode laesies van faciaal angiofibroom (AF) met een diameter van  $\geq 2$  mm en die geen eerdere lasertherapie of chirurgie hadden ondergaan. Patiënten met klinische bevindingen zoals erosie, ulcus en eruptie op of rondom de laesie van angiofibroom, die mogelijk invloed hebben op de beoordeling van de veiligheid of de werkzaamheid, werden uitgesloten van deelname.

Sirolimus-gel (of overeenstemmende placebo) werd gedurende 12 weken tweemaal daags aangebracht op laesies van faciaal AF; voor Hyftor-gel bedroeg de hoeveelheid 125 mg (overeenkomend met 0,25 mg sirolimus) per 50 cm<sup>2</sup> van het aangetaste huidgebied. Andere geneesmiddelen waarvan een behandelingseffect op AF geassocieerd met tubereuze-sclerosecomplex kon worden verwacht, waren niet toegestaan.

In totaal werden 62 patiënten opgenomen (30 in de sirolimus-gel-groep en 32 in de placebogroep). De gemiddelde leeftijd bedroeg 21,6 jaar in de sirolimus-gel-groep en 23,3 jaar in de placebogroep; de totale onderzoekspopulatie bestond voor 44% uit pediatrische patiënten.

Op basis van de beoordeling van een onafhankelijke beoordelingscommissie (*independent review committee*, IRC) duiden de resultaten van het onderzoek na 12 weken behandeling met sirolimus-gel op een statistisch significante stijging van samengestelde verbetering van AF (gedefinieerd als gelijktijdige verbetering van de grootte van AF en de roodheid van AF) ten opzichte van behandeling met placebo. Het percentage responders, gedefinieerd als patiënten met verbetering of aanzienlijke verbetering, bedroeg 60% met sirolimus-gel ten opzichte van 0% met placebo (zie tabel 2).

**Tabel 2: Werkzaamheidsresultaten in onderzoek NPC-12G-1: samengestelde verbetering van AF volgens IRC in week 12**

	Sirolimus-gel	Placebo
Patiënten, n (%)	30 (100,0)	32 (100,0)
Aanzienlijk verbeterd	5 (16,7)	0
Verbeterd	13 (43,3)	0
Enigszins verbeterd	11 (36,7)	5 (15,6)
Ongewijzigd	1 (3,3)	26 (81,3)
Enigszins verergerd	0	0
Verergerd	0	0
Niet geëvalueerd	0	1 (3,1)
p-waarde (rang-som-test van Wilcoxon)		< 0,001

Verandering in grootte van AF in week 12 ten opzichte van de baseline was aanzienlijk verbeterd of verbeterd bij 60% (95%-betrouwbaarheidsinterval (BI): 41-77%) van de patiënten die sirolimus-gel kregen ten opzichte van 3% (95%-BI: 0-11%) van de patiënten die placebo kregen. Verandering in roodheid van AF in week 12 ten opzichte van de baseline (volgens IRC) was aanzienlijk verbeterd of verbeterd bij 40% (95%-BI: 23-59%) van de patiënten die sirolimus-gel kregen ten opzichte van 0% (95%-BI: 0-11%) van de patiënten die placebo kregen. Tabel 3 geeft een samenvatting van de werkzaamheid bij verschillende leeftijdsgroepen.



**Tabel 3: Werkzaamheidsresultaten in onderzoek NPC-12G-1: samengestelde verbetering van AF volgens IRC in week 12, gestratificeerd volgens leeftijd. De gegevens die worden gegeven, duiden op de uitkomst “aanzienlijk verbeterd” en “verbeterd”.**

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

\* Wilcoxon 2-steekproeftest

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

In het fase III-onderzoek met patiënten die voor angiofibroom werden behandeld, had 70% van de patiënten meetbare sirolimusconcentraties in plasma na een behandeling van 12 weken (bereik: 0,11-0,50 ng/ml). In het 52 weken durende langetermijnonderzoek werden bloedmonsters afgenomen op vooraf gedefinieerde tijdpunten. De maximumconcentratie van sirolimus die bij volwassen patiënten op enig tijdstip werd gemeten, bedroeg 3,27 ng/ml; de maximumconcentratie van sirolimus die bij pediatrische patiënten op enig tijdstip werd gemeten, bedroeg 1,80 ng/ml.

### Distributie

Voor systemisch toegediend sirolimus bedroeg de terminale halfwaardetijd bij stabiele niertransplantatiepatiënten na meerdere orale doses  $62 \pm 16$  uur. De bloed-tot-plasma-verhouding van 36 duidt erop dat sirolimus in grote mate wordt verdeeld in bloedelementen die worden gevormd.

### Biotransformatie

Sirolimus is een substraat voor zowel cytochroom CYP3A4 als P-gp. Sirolimus wordt in grote mate gemetaboliseerd door O-demethylering en/of hydroxylering. Zeven belangrijke metabolieten, waaronder hydroxyl, demethyl en hydroxydemethyl, zijn identificeerbaar in volbloed. Sirolimus is de belangrijkste component in menselijk volbloed en draagt bij aan meer dan 90% van de immunosuppressieve activiteit.

### Eliminatie

Sirolimus wordt hoofdzakelijk uitgescheiden via de lever/feces. Na een enkelvoudige orale dosis [<sup>14</sup>C]-sirolimus bij gezonde vrijwilligers werd het grootste deel (91,1%) van de radioactiviteit teruggevonden in de feces en slechts een geringe hoeveelheid (2,2%) werd uitgescheiden in urine.

### Bijzondere populaties

#### Ouderen

Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar na toediening van sirolimus-gel bij patiënten van 65 jaar en ouder, omdat in onderzoeken die zijn uitgevoerd met sirolimus-gel geen patiënten van die leeftijd waren opgenomen (zie rubriek 4.2).

#### Verminderde nierfunctie

Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar over patiënten met een verminderde nierfunctie.

#### Verminderde leverfunctie

Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar over patiënten met een verminderde leverfunctie.

## Pediatrische patiënten

Beschrijvende statistieken van de sirolimusconcentraties in bloed duiden niet op relevante verschillen bij monsters, afgenomen na toediening van de dosis op 4 en 12 weken van de behandeling, tussen volwassen en pediatrie patiënten in de leeftijd van 6-11 jaar en 12-17 jaar.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

#### Toxiciteit bij herhaalde dosering en lokale tolerantie

Bij Java-ape die tweemaal daags werden behandeld met 2 mg/g en 8 mg/g sirolimus-gel gedurende 9 maanden, werden toxische effecten waargenomen bij één mannelijke aap bij 8 mg/g gel en bij één vrouwelijke aap bij 2 mg/g gel bij blootstellingsniveaus die vergelijkbaar zijn met klinische blootstellingsniveaus na systemische toediening van sirolimus. Effecten met mogelijke relevantie voor het klinische gebruik waren de volgende: tyflitis, colitis en proctitis, vacuolisatie van het renale proximale tubulaire epitheel, dilatatie van de distale tubulus en verzamelbuisjes, vergroting van de bijnieren en hypertrofie/eosinofilie van de zona fasciculata, hypocellulariteit van het beenmerg, atrofie van de thymus, lymfeklieren en witte pulpa van de milt, atrofie van de acinus van de exocriene pancreas en de submandibulaire klier.

Na systemische behandeling met sirolimus werden vacuolisatie van de eilandcellen in de pancreas, testiculaire tubulaire degeneratie, gastro-intestinale ulceratie, botfracturen en callus, hepatische hemopoëse en pulmonale fosfolipidose waargenomen.

In onderzoeken naar de lokale tolerantie bij cavia's werden fotosensitiviteitsachtige reacties waargenomen.

#### Mutageniciteit

Sirolimus was niet mutageen in de *in vitro* bacteriële reverse-mutatieassays, de chromosomale aberratieassay van ovariumcellen van Chinese hamsters, de forward-mutatieassay van lymfoomcellen van muizen en de *in vivo* micronucleusassay bij muizen.

#### Carcinogeniciteit

Langetermijnonderzoeken naar carcinogeniciteit die zijn uitgevoerd met muizen en ratten waarbij sirolimus systemisch werd toegediend, lieten een verhoogde incidentie zien van lymfomen (mannelijke en vrouwelijke muizen), hepatocellulair adenoom en carcinoom (mannelijke muizen) en granulocytair leukemie (vrouwelijke muizen). Bij de muizen was het aantal chronische ulceratieve huidlaesies toegenomen. De veranderingen kunnen gerelateerd zijn aan chronische immunosuppressie. Bij de ratten werden adenomen van testiculaire interstitiumcellen waargenomen.

Een carcinogenesebioassay van de huid in twee fasen met muizen duidde niet op de ontwikkeling van huidgezwellen na behandeling met 2 mg/g of 8 mg/g sirolimus-gel, wat erop wijst dat sirolimus-gel niet aanzet tot carcinogenese van de huid wanneer deze wordt toegediend na het instellen van dimethylbenz[a]antraceen (DMBA).

#### Reproductietoxiciteit

In onderzoeken naar reproductietoxiciteit waarbij sirolimus systemisch werd toegediend, werd een verminderde vruchtbaarheid bij mannelijke ratten waargenomen. In een 13 weken durend onderzoek met ratten werden gedeeltelijk reversibele verlagingen van spermatellingen gemeld. Bij ratten en in een onderzoek met apen werd een vermindering van het testikelgewicht en/of histologische laesies (bijvoorbeeld tubulaire atrofie en tubulaire reuzencellen) waargenomen. Bij ratten veroorzaakte sirolimus embryonale/foetale toxiciteit die zich manifesteerde als mortaliteit en verlaagd foetaal gewicht (met bijbehorende vertraging van ossificatie van het skelet).

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Carbomeer  
Watervrij ethanol  
Trolamine  
Gezuiverd water

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

15 maanden

Houdbaarheid na eerste opening: 4 weken.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Uit de buurt van vuur houden.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Aluminium tube met sluiting van polyethyleen met hoge dichtheid.

Verpakkingsgrootte: 1 tube die 10 g gel bevat.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Alle resten van het geneesmiddel evenals de materialen die zijn gebruikt voor de toediening ervan, moeten worden vernietigd overeenkomstig de procedure die van toepassing is op cytotoxica en in overeenstemming met de huidige wetgeving in verband met de afvoer van gevaarlijk afval.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/23/1723/001

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning:

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

## **A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

MSK Pharmalogistic GmbH  
Donnersbergstraße 4  
64646 Heppenheim  
Duitsland

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**



**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**OMDOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Hyftor 2 mg/g gel  
sirolimus

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF**

Elke gram gel bevat 2 mg sirolimus.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen: carbomeer, watervrij ethanol, trolamine en gezuiverd water.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Gel  
10 g

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Uitsluitend voor cutaan gebruik.  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

De tube 4 weken na eerste opening weggooien.

Datum van opening:  
Datum van weggooien:

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.  
Uit de buurt van vuur houden.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/23/1723/001

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Hyftor

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**TUBE**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Hyftor 2 mg/g gel  
sirolimus  
Uitsluitend voor cutaan gebruik.

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

De tube 4 weken na eerste opening weggoien.

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT**

10 g

**6. OVERIGE**

Bewaren in de koelkast.

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **Hyftor 2 mg/g gel** sirolimus

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Hyftor en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Hyftor en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Hyftor bevat de werkzame stof sirolimus. Dat is een geneesmiddel waardoor de afweer van het lichaam minder hard werkt (afweer zorgt voor bescherming tegen ziektes).

Bij patiënten met tubereuze-sclerosecomplex is een eiwit dat de afweer van het lichaam reguleert (m-TOR), te actief. Hyftor reguleert de celgroei en vermindert het aantal of de grootte van angiofibromen door de werking van m-TOR te blokkeren.

Hyftor is een geneesmiddel dat wordt gebruikt voor de behandeling van volwassenen en kinderen vanaf de leeftijd van 6 jaar die als gevolg van tubereuze-sclerosecomplex angiofibromen in het gezicht hebben. Tubereuze-sclerosecomplex is een zeldzame erfelijke ziekte waardoor gezwellen die geen kanker zijn in verschillende organen van het lichaam groeien, waaronder de hersenen en de huid. Bij veel patiënten veroorzaakt de ziekte angiofibromen in het gezicht. Angiofibromen zijn letsels (gezwollen) die geen kanker zijn van de huid en de slijmvliezen (vochtige lichaamsoppervlakken, zoals de binnenzijde van de mond) in het gezicht.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

##### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt:

- als de afweer van uw lichaam verzwakt is
- als u een erg verminderde nierfunctie heeft

U moet vermijden dat Hyftor in contact komt met de ogen, met de binnenzijde van de mond en de neus, en met wonden. Het mag bovendien niet worden gebruikt op geïrriteerde huid of huid die geïnfecteerd is of een andere beschadiging vertoont.

Als dit per ongeluk toch gebeurt, wordt aanbevolen om de gel onmiddellijk weg te wassen.

U moet vermijden dat u de met Hyftor behandelde huid blootstelt aan direct zonlicht. Dit kan namelijk

bijwerkingen op de huid veroorzaken. Dit omvat zowel natuurlijk als kunstmatig (bijvoorbeeld een zonnebank) zonlicht. Uw arts zal u advies geven over gepaste bescherming tegen de zon, zoals het gebruik van een zonnebrandmiddel en kleding om de huid te bedekken of het dragen van een hoofddekseel.

### **Kinderen**

Hyftor wordt niet aanbevolen voor kinderen jonger dan 6 jaar, omdat het product niet voldoende is onderzocht bij deze leeftijdsgroep.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Hyftor nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

U mag geen andere geneesmiddelen aanbrengen op het gebied van de huid dat met Hyftor wordt behandeld.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Hyftor wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap, tenzij uw arts vindt dat de voordelen van behandeling opwegen tegen de risico's. Er is geen informatie over het gebruik van Hyftor bij zwangere vrouwen.

Vrouwen die kinderen kunnen krijgen, moeten een veilig anticonceptiemiddel gebruiken tijdens de behandeling met Hyftor.

Het is niet bekend of sirolimus na behandeling met Hyftor in de moedermelk wordt uitgescheiden. U en uw arts moeten beslissen of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Hyftor moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld. Daarbij moeten jullie het voordeel van borstvoeding voor uw kind en het voordeel van behandeling voor u in overweging nemen.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Het wordt niet verwacht dat dit geneesmiddel een invloed heeft op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

### **Hyftor bevat alcohol**

Dit middel bevat 458 mg alcohol (ethanol) per gram. Dit middel kan een brandend gevoel geven op uw huid als uw huid beschadigd is.

## **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

### **Wat is de aanbevolen dosering?**

Uw arts of apotheker zal u tonen hoeveel gel u moet gebruiken.

Tweemaal per dag een lijntje van ongeveer 0,5 cm gel wordt aanbevolen voor een letsel van ongeveer 7 x 7 cm (50 cm<sup>2</sup>).

De aanbevolen maximumdosering op het gezicht is:

- kinderen van 6 tot en met 11 jaar: een lijntje van maximaal 1 cm gel tweemaal per dag
- volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar: een lijntje van maximaal 1,25 cm gel tweemaal per dag

### **Hoe moet u de gel aanbrengen?**

U moet tweemaal per dag ('s ochtends en 's avonds) een dunne laag Hyftor aanbrengen op het aangetaste huidgebied en deze voorzichtig inwrijven. U moet het middel eenmaal 's ochtends en eenmaal 's avonds bij het slapengaan aanbrengen. U moet het gebruik beperken tot de huidgebieden die zijn aangetast door angiofibroom. Na aanbrenging van Hyftor mag u de aangetaste huid niet afdekken.

U moet uw handen vóór en meteen na gebruik van de gel zorgvuldig wassen om te vermijden dat u de gel onbedoeld verspreidt of inslikt.

### **Duur van behandeling**

Uw arts zal u vertellen hoelang u Hyftor moet gebruiken.

### **Heeft u te veel van dit middel gebruikt?**

Hyftor wordt op de huid aangebracht; het wordt in zeer geringe mate in het lichaam opgenomen.

Hierdoor is de kans op een overdosering heel onwaarschijnlijk.

Als u te veel gel op een letsel aanbrengt, moet u het teveel van de gel voorzichtig wegvegen met een papieren doekje en het doekje weggoien.

Heeft u of iemand anders per ongeluk een beetje gel ingeslikt? Neem dan meteen contact op met uw arts.

### **Bent u vergeten dit middel te gebruiken?**

Bent u 's ochtends vergeten dit geneesmiddel te gebruiken? Dan moet u de gel diezelfde dag meteen aanbrengen wanneer u het zich herinnert en als dit vóór uw avondmaaltijd is. Na uw avondmaaltijd mag u Hyftor die dag alleen vóór het slapengaan aanbrengen. Bent u vergeten het geneesmiddel bij het slapengaan te gebruiken? Dan moet u die dosis overslaan. U mag niet een grotere hoeveelheid gel aanbrengen om een vergeten dosis in te halen.

### **Als u stopt met het gebruik van dit middel**

Uw arts zal u vertellen hoelang u Hyftor moet gebruiken en wanneer u kunt stoppen met de behandeling. U mag de behandeling niet stoppen zonder eerst uw arts te hebben geraadpleegd.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

**Zeer vaak** (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- droge huid
- jeukende huid
- acne
- irritatie op de plaats van aanbrengen, zoals roodheid, branderigheid, stekend gevoel, jeuk, zwelling en/of gevoelloosheid

**Vaak** (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- bloeding op de plaats van aanbrengen
- abnormale gewaarwording, waaronder op de plaats van aanbrengen, zoals gevoelloosheid, prikkelend gevoel, tintelingen en jeuk
- zwelling op de plaats van aanbrengen
- eczeem, dat wordt gekenmerkt door veranderingen die zich voordoen wanneer de huid abnormaal droog en rood wordt, gaat jeuken en barstjes gaat vertonen
- cyste op de huid (een cyste van vast weefsel of met structuren zoals haartjes)

- huiduitslag, jeukende huiduitslag
- afschilferende huid
- irritatie van de huid
- rode huid
- bloeding van de huid
- ontsteking van de huid (dermatitis), waaronder ontsteking van de huid na contact met het geneesmiddel (contactdermatitis), ontsteking van de huid met kleine bultjes die lijken op acne (acneïforme dermatitis), huidaandoening die het hoofd treft met schilferige en rode huid (seborroïsche dermatitis), ontsteking van de huid na blootstelling aan zonlicht (zonnedermatose)
- droge, harde en schilferige huid
- uitslag op de huid met roze bulten en erge jeuk (netelroos of galbulten)
- knobbeltjes
- steenpuisten
- een schimmelinfectie van de huid (tinea versicolor)
- ontsteking van de binnenzijde van de mond
- toegenomen gevoeligheid voor licht
- roodheid van het ooglid
- rood oog
- irritatie van het oog
- roodheid en ongemak in het oog (conjunctivitis)
- ontsteking van haarzakjes
- gewaarwordingen zoals gevoelloosheid, tintelingen en speldenprikken
- ongemak aan de neus

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en op de tube na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Bewaren in de oorspronkelijke tube ter bescherming tegen licht.

Uit de buurt van vuur houden.

De tube en alle gel die overblijft 4 weken na opening weggooien.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stof in dit middel is sirolimus. Elke gram gel bevat 2 mg sirolimus.
- De andere stoffen in dit middel zijn carbomeer, watervrij ethanol, trolamine en gezuiverd water (zie rubriek 2 'Hyftor bevat alcohol').



**Hoe ziet Hyftor eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Hyftor is een transparante, kleurloze gel. De gel wordt geleverd in een aluminium tube die 10 g gel bevat.

Verpakkingsgrootte: 1 tube

**Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

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

**Fabrikant**

MSK Pharmalogistic GmbH  
Donnersbergstraße 4  
64646 Heppenheim  
Duitsland

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in****Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.