

**PRÍLOHA I**  
**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

Hyftor 2 mg/g gél

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden gram gélu obsahuje 2 mg sirolimu.

Pomocná látka so známym účinkom

Jeden gram gélu obsahuje 458 mg etanolu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Gél

Bezfarebný, priehľadný gél.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Hyftor je indikovaný na liečbu tvárového angiofibrómu spojeného s komplexom tuberóznej sklerózy u dospelých a pediatrických pacientov vo veku 6 rokov a starších.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

#### Dávkovanie

Tento liek sa má aplikovať na postihnutú oblasť dvakrát denne (ráno a pred spaním). Aplikácia má byť obmedzená na oblasti kože s angiofibrómom.

Na 50 cm<sup>2</sup> lézie na tvári sa má podávať dávka 125 mg gélu (alebo 0,5 cm gélu, čo zodpovedá 0,25 mg sirolimu).

Maximálna odporúčaná denná dávka na tvár je:

- Pacienti vo veku 6-11 rokov majú aplikovať až 600 mg gélu (1,2 mg sirolimu), čo zodpovedá približne 2 cm pásiku gélu denne.
- Pacienti vo veku  $\geq 12$  rokov majú aplikovať až 800 mg gélu (1,6 mg sirolimu), čo zodpovedá približne 2,5 cm pásiku gélu denne.

Dávka sa má rozdeliť na dve rovnaké podania.

#### Vynechaná dávka

Ak sa vynechá prvá dávka ráno, aplikácia sa má vykonať okamžite po zistení tejto skutočnosti, za predpokladu že to je ten istý deň pred večerou. V opačnom prípade sa má v ten deň podať len aplikácia večer. Ak sa vynechá aplikácia večer, nemá sa podať neskôr.

## Osobitné skupiny pacientov

### *Starší pacienti*

U starších pacientov ( $\geq 65$  rokov) nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).

### *Porucha funkcie obličiek*

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa nevykonali žiadne formálne štúdie. V tejto populácii sa však nevyžaduje žiadna úprava dávky, pretože systémová expozícia sirolimu je u jedincov používajúcich Hyftor nízka.

### *Porucha funkcie pečene*

U pacientov s poruchou pečene sa nevykonali žiadne formálne štúdie. V tejto populácii sa však nevyžaduje žiadna úprava dávky, pretože systémová expozícia sirolimu je u jedincov používajúcich Hyftor nízka (pozri časť 4.4).

### *Pediatrická populácia*

Dávkovanie je rovnaké u dospelých a detí vo veku 12 rokov a starších (až do celkovo 800 mg gélu denne).

Maximálna dávka pre pacientov vo veku 6-11 rokov je celkovo 600 mg gélu denne.

Bezpečnosť a účinnosť Hyftoru u detí vo veku menej ako 6 rokov neboli stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú uvedené v časti 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

## Spôsob podávania

Len na dermálne použitie.

Aplikácia má byť obmedzená na oblasti lézií tvárového angiofibrómu (pozri časť 4.4).

Na postihnutú kožu sa má naniesť a jemne vtrieť tenká vrstva gélu.

Miesto aplikácie sa nemá zakryť.

Gél sa nemá aplikovať okolo očí a na očné viečka (pozri časť 4.4).

V prípade, že sa neobjaví žiadny účinok liečby, má sa podávanie Hyftoru po 12 týždňoch ukončiť.

Pred podaním a po podaní gélu si treba dôkladne umyť ruky, aby sa zaistilo, že na rukách nezostal žiadny gél, ktorý by mohol byť náhodne požitý alebo aby sa sirolimu nevystavila žiadna iná časť tela alebo ine osoby.

## **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

## **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

### Imunokompromitovaní pacienti

Ak keď je po lokálnej liečbe Hyftorom expozícia oveľa nižšia ako po systémovej liečbe sirolimom, ako preventívne opatrenie sa gél nemá používať u imunokompromitovaných dospelých ani detí.

### Sliznice a poškodená koža

Hyftor sa nemá používať na rany, podráždenú kožu ani na kožu s klinicky potvrdenou diagnózou infekcie, rovnako ani u pacientov so známymi poruchami kožnej bariéry.

Treba sa vyhnúť kontaktu s očami alebo sliznicami (ústa, nos). Preto sa nemá gél aplikovať okolo očí ani na očné viečka.

### Fotosenzitivita

U pacientov liečených Hyftorom sa pozorovali fotosenzitívne reakcie (pozri časti 4.8 a 5.3). Preto sa majú pacienti počas liečby vyhýbať prírodnému alebo umelému slnečnému žiareniu. Lekári majú poučiť pacientov o správnej ochrane pred slnkom, ako je minimalizácia času stráveného na slnku, používanie produktov na ochranu voči slnečnému žiareniu a zakrývanie pokožky vhodným oblečením a/alebo pokrývkou hlavy.

### Rakovina kože

Rakovina kože sa pozorovala po dlhodobej liečbe perorálne podávaným sirolimom v predklinických štúdiách (pozri časť 5.3) a u systémovo imunosupresívne liečených pacientov. Aj keď je systémová expozícia oveľa nižšia počas liečby gélom sirolimu ako pri systémovo podávanom sirolime, majú pacienti na zabránenie fotosenzitivity počas liečby minimalizovať alebo sa vyhnúť prírodnému alebo umelému slnečnému žiareniu pomocou rovnakých opatrení, ktoré sú uvedené vyššie.

### Lymfoproliferatívne poruchy

U pacientov boli hlásené lymfoproliferatívne poruchy vznikajúce sekundárne k chronickému systémovému používaniu imunosupresívnych látok.

### Ťažká porucha funkcie pečene

Sirolimus sa metabolizuje v pečeni a koncentrácie v krvi sú po lokálnom podaní nízke. Ako preventívne opatrenie sa má u pacientov s závažnou poruchou funkcie pečene ukončiť liečba v prípade, že sa pozorujú akékoľvek potenciálne systémové vedľajšie účinky.

### Hyperlipidémia

Počas liečby sirolimom sa pozorovali zvýšené sérové hladiny cholesterolu alebo triglyceridov, a to predovšetkým po perorálnom podávaní. U pacientov so stanovenou hyperlipidémiou sa majú počas liečby gélom sirolimu pravidelne sledovať hladiny lipidov v krvi.

### Pomocné látky so známym účinkom

#### *Etanol*

Tento liek obsahuje 458 mg etanolu na gram. To môže vyvolať pocit pálenia na poškodenej koži.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

Sirolimus sa v rozsiahlej miere metabolizuje izoenzýmom CYP3A4 a je substrátom pre multiliekovú efluxnú pumpu P-glykoproteín (P-gp). Okrem toho sa pre sirolimus preukázalo, že inhibuje ľudský pečenný mikrozomálny cytochróm P450 CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 a CYP3A4/5 *in vitro*. S ohľadom nízkej systémovej expozície po lokálnom podaní sa neočakáva výskyt klinicky významných interakcií, u pacientov súbežne užívajúcich príslušné lieky sa má však Hyftor používať opatrne. Majú sa sledovať možné nežiaduce reakcie a v prípade ich spozorovania sa má liečba prerušiť.

Okrem opaľovacích krémov sa nemá na lézie tvárového angiofibrómu počas prebiehajúcej liečby používať žiadna iná lokálna liečba.

### Očkovanie

Počas liečby Hyftorom môže byť očkovanie menej účinné. Počas liečby sa treba vyhnúť očkovaniu

živými očkovacími látkami.

#### Perorálna antikoncepcia

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie medzi Hyftorom a perorálnou antikoncepciou. Kvôli nízkej systémovej expozícii sirolimu počas lokálnej liečby Hyftorom sú farmakokinetické liekové interakcie nepravdepodobné. Možné zmeny farmakokinetických vlastností, ktoré by mohli pri dlhodobej liečbe Hyftorom ovplyvniť účinnosť perorálnej antikoncepcie, nie je možné úplne vylúčiť. Z toho dôvodu sa má pacientkam počas liečby odporučiť používať nehormonálnych antikoncepčných opatrení.

### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

#### Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití Hyftoru u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu po systémovej podaní (pozri časť 5.3). Hyftor sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ klinický stav ženy nevyžaduje liečbu sirolimom.

#### Dojčenie

Dostupné farmakokinetické údaje u potkanov preukázali vylučovanie systémovej podávaného sirolimu do mlieka. Nie je známe, či sa sirolimus vylučuje do ľudského mlieka, aj keď klinické údaje preukázali, že systémovej expozícia je po podaní Hyftoru nízka. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť/prerušiť liečbu Hyftorom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

#### Fertilita

U niektorých pacientov systémovej liečených sirolimom sa pozorovali zhoršenia parametrov spermií. Tieto účinky boli vo väčšine prípadov po ukončení systémovej liečby sirolimom reverzibilné.

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Hyftor nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### Súhrn profilu bezpečnosti

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami boli udalosti podráždenia kože, vrátane podráždenia na mieste aplikácie (34,7 %), suchej kože (33,7 %), akné (19,4 %) a pruritu (11,2 %). Tieto udalosti boli vo všeobecnosti miernej alebo strednej intenzity, nezávažné a neviedli k ukončeniu liečby.

#### Tabuľkový prehľad nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie hlásené z klinických štúdií sú uvedené v tabuľke 1 podľa triedy orgánových systémov a frekvencie použitím nasledujúcej dohody: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ) a neznáme (z dostupných údajov). V rámci každej skupiny frekvencie sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

**Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie**

| <b>Trieda orgánových systémov</b>               | <b>Veľmi časté</b>               | <b>Časté</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infekcie a nákazy                               |                                  | konjunktivitída,<br>folikulitída,<br>furunkul,<br>tinea versicolor                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Poruchy oka                                     |                                  | podráždenie oka,<br>erytém očného viečka,<br>očná hyperémia                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína |                                  | nepříjemný pocit v nose                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu             |                                  | stomatitída                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva               | suchá koža,<br>pruritus,<br>akné | asteatický ekzém,<br>dermatitída,<br>kontaktná dermatitída,<br>akneiformná dermatitída,<br>kožná cysta,<br>ekzém,<br>papula,<br>fotosenzitívna reakcia,<br>svrbivá vyrážka,<br>seboroická dermatitída,<br>solárna dermatitída,<br>urtikária,<br>xeroderma,<br>erytém,<br>vyrážka,<br>exfoliácia kože,<br>podráždenie kože,<br>krvácanie kože |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania      | podráždenie na mieste aplikácie, | krvácanie na mieste aplikácie;<br>parestéza na mieste aplikácie,<br>opuch na mieste aplikácie                                                                                                                                                                                                                                                |
| Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu  |                                  | abrázia kože                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

Opis vybraných nežiaducich reakciíPodráždenie na mieste aplikácie

Podráždenie na mieste aplikácie miernej alebo strednej intenzity sa v klinických štúdiách vyskytlo u 34,7 % pacientov liečených gélom sirolimu. Podráždenie na mieste aplikácie nevyžadovalo ukončenie liečby.

Suchá koža

Suchá koža miernej alebo strednej intenzity sa v klinických štúdiách vyskytla u 33,7 % pacientov liečených gélom sirolimu. Suchá koža nevyžadovala ukončenie liečby.

Akné

Akné sa v klinických štúdiách hlásilo u celkom 19,4 % pacientov liečených gélom sirolimu. Akné bolo miernej alebo strednej intenzity. Nehlásilo sa závažné akné. Akné/akneiformná dermatitída nevyžadovali ukončenie liečby.

## Pruritus

Pruritus miernej alebo strednej intenzity sa v klinických štúdiách vyskytol u 11,2 % pacientov liečených gélom sirolimu. Pruritus nevyžadoval ukončenie liečby.

## Pediatrická populácia

V klinickom vývoji sa nepozoroval žiadny rozdiel v bezpečnosti medzi pediatrickými pacientmi vo veku 6 rokov a staršími a dospelými pacientmi zahrnutými do štúdie fázy III vrátane 27 pacientov vo veku  $\leq 18$  rokov (Hyftor:  $n = 13$ ) a do dlhodobej štúdie vrátane 50 pacientov vo veku  $\leq 18$  rokov (Hyftor: všetci).

## Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

## **4.9 Predávkovanie**

Pri náhodnom požití môžu byť vhodné všeobecné podporné opatrenia. Kvôli nízkej rozpustnosti vo vode a vysokej väzbe na erytrocyty a plazmatické proteíny nie je sirolimus vo významnej miere dialyzovateľný.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Inhibítory proteínkinázy, inhibítory kinázy cicavčieho cieľa rapamycínu (mTOR), ATC kód: L01EG04

### Mechanizmus účinku

Presný mechanizmus účinku sirolimu pri liečbe angiofibrómu v komplexe tuberóznej sklerózy nie úplne známy.

Vo všeobecnosti sirolimus inhibuje aktiváciu mTOR, ktorý je serín/treonínovou proteínkinázou patriacou do skupiny kináz príbuzných fosfatidylinozitol-3-kináze (PI3K) a reguluje bunkový metabolizmus, rast a proliferáciu. V bunkách sa sirolimus viaže na imunofilín, proteín viažuci FK-12 (FKBP-12), na vytvorenie imunosupresívneho komplexu. Tento komplex sa viaže na mTOR a inhibuje jeho aktiváciu.

### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Gél sirolimu bol hodnotený v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii fázy III (NPC-12G-1).

Do tejto štúdie boli zaradení pacienti vo veku  $\geq 6$  rokov s diagnózou komplexu tuberóznej sklerózy s  $\geq 3$  tvárovými, červenými angiofibrotickými (AF) léziami s priemerom  $\geq 2$  mm, ktorí predtým nepodstúpili laserovú terapiu ani chirurgický zákrok. Pacienti s klinickými nálezmi ako je erózia, vred a erupcia na alebo okolo angiofibrotickej lézie, ktoré by mohli ovplyvniť hodnotenie bezpečnosti alebo účinnosti, boli vylúčení.

Gél sirolimu (alebo zodpovedajúce placebo) sa aplikoval na tvárovú AF léziu dvakrát denne po dobu 12 týždňov v množstve 125 mg gélu Hyftor (čo zodpovedá 0,25 mg sirolimu) na 50 cm<sup>2</sup> postihnutej oblasti kože. Neboli povolené žiadne iné lieky s očakávaným liečebným účinkom na AF spojeným

s komplexom tuberóznej sklerózy.

Celkom bolo zaradených 62 pacientov (30 do skupiny s gélom sirolimu a 32 do skupiny s placebom). Priemerný vek bol 21,6 rokov v skupine s gélom sirolimu a 23,3 rokov v skupine s placebom a pediatrickí pacienti tvorili 44 % skúšobnej populácie.

Výsledky tejto štúdie preukázali štatisticky významné zvýšenie kompozitného zlepšenia AF (definovaného ako súbežné zlepšenie veľkosti AF a sčervenania AF) v 12. týždni liečby gélom sirolimu v porovnaní s podávaním placebo na základe hodnotenia nezávislej hodnotiacej komisie (*Independent Review Committee*, IRC). Miera pacientov s odpoveďou, definovaných ako pacienti so zlepšením alebo s výrazným zlepšením, bola 60 % s gélom sirolimu oproti 0% s placebom (pozri tabuľku 2).

**Tabuľka 2: Výsledky účinnosti v štúdiu NPC-12G-1: kompozitné zlepšenia AF podľa IRC v 12. týždni**

|                                           | Gél sirolimu | Placebo    |
|-------------------------------------------|--------------|------------|
| Pacienti, n (%)                           | 30 (100,0)   | 32 (100,0) |
| Výrazné zlepšenie                         | 5 (16,7)     | 0          |
| Zlepšenie                                 | 13 (43,3)    | 0          |
| Mierne zlepšenie                          | 11 (36,7)    | 5 (15,6)   |
| Nezmenené                                 | 1 (3,3)      | 26 (81,3)  |
| Mierne zhoršenie                          | 0            | 0          |
| Zhoršenie                                 | 0            | 0          |
| Nevyhodnotené                             | 0            | 1 (3,1)    |
| hodnota P (Wilcoxonov test súčtu poradia) | < 0,001      |            |

Zmena veľkosti AF v 12. týždni v porovnaní s počiatočným stavom predstavovala výrazné zlepšenie alebo zlepšenie u 60 % (95 % interval spoľahlivosti (IS): 41 %-77 %) pacientov dostávajúcich gél sirolimu oproti 3 % (95 % IS: 0 %-11 %) pacientov dostávajúcich placebo. Zmena sčervenania AF v 12. týždni v porovnaní s počiatočným stavom (podľa IRC) predstavovala výrazné zlepšenie alebo zlepšenie u 40 % (95 % IS: 23 %-59 %) pacientov dostávajúcich gél sirolimu oproti 0 % (95 % IS: 0 %-11 %) pacientov dostávajúcich placebo. V tabuľke 3 je zhrnutá účinnosť v rôznych vekových skupinách.

**Tabuľka 3: Výsledky účinnosti v štúdiu NPC-12G-1: kompozitné zlepšenia AF podľa IRC v 12. týždni, rozvrstvené podľa veku. Uvedené údaje preukazovali výsledok „výrazné zlepšenie“ a „zlepšenie“.**

|             | Gél sirolimu  | Placebo      | Hodnota p* |
|-------------|---------------|--------------|------------|
| 6-11 rokov  | 5/6 (83,3 %)  | 0/6 (0,0 %)  | 0,004      |
| 12-17 rokov | 6/7 (85,7 %)  | 0/6 (0,0 %)  | 0,010      |
| ≥ 18 rokov  | 7/17 (41,2 %) | 0/20 (0,0 %) | 0,000      |

\* Wilcoxon 2-vzorkový test

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpcia

V štúdiu fázy III u pacientov liečených na angiofibrom malo 70 % pacientov po 12 týždňoch liečby merateľné plazmatické koncentrácie sirolimu (rozsah 0,11-0,50 ng/ml). V 52-týždňovej dlhodobej štúdiu sa v preddefinovaných časových bodoch odoberali krvné vzorky a maximálna nameraná koncentrácia sirolimu v akomkoľvek čase u dospelých pacientov bola 3,27 ng/ml a maximálna koncentrácia sirolimu nameraná v akomkoľvek čase u pediatrických pacientov bola 1,80 ng/ml.

### Distribúcia

Pre systémovo podávaný sirolimus bol terminálny polčas sirolimu u stabilných pacientov po



transplantácii obličky po viacerých perorálnych dávkach  $62 \pm 16$  hodín. Pomer krvi k plazme 36 naznačuje, že sirolimus je rozsiahlo rozdelený do formovaných krvných prvkov.

### Biotransformácia

Sirolimus je substrátom cytochrómu CYP3A4 aj P-gp. Sirolimus je rozsiahlo metabolizovaný O-demetyláciou a/alebo hydroxyláciou. V plnej krvi je identifikovateľných sedem hlavných metabolitov, vrátane hydroxyly, demetylu a hydroxydemetylu. Sirolimus je hlavným komponentom v plnej ľudskej krvi a prispieva k viac ako 90 % imunosupresívnej aktivity.

### Eliminácia

Vylučovanie sirolimu prebieha hlavne pečeňovou/stolicovou cestou. Po jednorazovej perorálnej dávke [ $^{14}\text{C}$ ]-sirolimu u zdravých dobrovoľníkov sa najväčšie množstvo (91,1 %) rádioaktivity vylúčilo v stolici a len malé množstvo (2,2 %) sa vylúčilo v moči.

### Osobitné skupiny pacientov

#### Starší pacienti

Farmakokinetické údaje po podaní gélu sirolimu pacientom vo veku 65 rokov a starším nie sú k dispozícii, pretože štúdie vykonané s gélom sirolimu nezahŕňali pacientov v tomto veku (pozri časť 4.2).

#### Porucha funkcie obličiek

Farmakokinetické údaje pacientov s poruchou funkcie obličiek nie sú k dispozícii.

#### Porucha funkcie pečene

Farmakokinetické údaje pacientov s poruchou funkcie pečene nie sú k dispozícii.

#### Pediatrická populácia

Popisná štatistika koncentrácií sirolimu v krvi neodhalila žiadne rozdiely vo vzorkách po podaní lieku odobratých po 4 a 12 týždňoch liečby medzi dospelými a pediatrickými pacientmi vo veku 6-11 rokov a 12-17 rokov.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

### Toxicita po opakovanom podávaní a lokálna znášanlivosť

U opíc rodu *Cynomolgus*, ktorým bolo podávaných 2 mg/g a 8 mg/g gélu sirolimu denne po dobu 9 mesiacov u jedného samca pri dávke 8 mg/g gélu a u jednej samice pri dávke 2 mg/g gélu denne, pričom hladiny expozície boli podobné hladinám klinickej expozície po systémovom podávaní sirolimu a s možným významom pre klinické používanie, boli pozorované nasledovné toxické účinky: tyflitída, kolitída a rektitída, vakuolizácia proximálneho epitelu obličkových kanálikov, dilatácia distálnych kanálikov a zberných trubíc, zväčšenie nadobličkových žliaz a hypertrofia/eozinofília zóny fasciculata, hypocelularita kostnej drene, atrofia týmusu, lymfatických uzlín a bielej buničiny sleziny, atrofia acínov exokrinného pankreasu a submandibulárnej žľazy.

Po systémovom podávaní sirolimu sa pozorovala vakuolizácia buniek ostrovčekov pankreasu, degenerácia semenných kanálikov, gastrointestinálne vredy, kostné zlomeniny a kalusy, hepatická pematopoeza a pľúcna fosfolipidóza.

V štúdiách lokálnej znášanlivosti u morských prasiat sa pozorovali reakcie podobné fotosenzitivite.

## Mutagenita

Sirolimus nebol mutagénny v *in vitro* teste reverznej bakteriálnej mutácie, teste chromozómovej aberácie buniek ovárií čínskeho škrečka, teste priamej mutácie na bunkách myšieho lymfómu ani v *in vitro* teste mutácií na myších mikronukleoch.

## Karcinogenita

Dlhodobé štúdie karcinogenity vykonané na myšiach a potkanoch použitím systémového podávania sirolimu preukázali zvýšenú frekvenciu výskytu lymfómov (samce a samice myši), hepatocelulárneho adenómu (samce myši) a granulocytovej leukémie (samice myši). U myši bol zvýšený výskyt chronických ulcerózných kožných lézií. Zmeny môžu súvisieť s chronickou imunosupresiou. U potkanov sa zaznamenali adenómy intersticiálnych buniek.

Dvojstupňový biotest kožnej karcinogenézy u myši nepreukázal žiadny rozvoj kožných hmôt po podávaní 2 mg/g alebo 8 mg/g gélu sirolimu, čo naznačuje, že gél sirolimu nepodporuje kožnú karcinogenézu pri podávaní po iniciácii s dimetylbenz[a]antracénom (DMBA).

## Reprodukčná toxicita

V štúdiách reprodukčnej toxicity použitím systémového podávania sirolimu sa pozorovala znížená fertilita u samcov potkanov. V 13-týždňovej štúdii na potkanoch sa hlásili čiastočne reverzibilné zníženia počtu spermií. V štúdiách na potkanoch a opiciach sa pozorovalo zníženie hmotnosti semenníkov a/alebo histologické lézie (napr. tubulárna atrofia a tubulárne obrovské bunky). U potkanov viedol sirolimus k emryonálnej/fetálnej toxicite, ktorá sa prejavila ako úmrtnosť a znížená telesná hmotnosť plodu (so súvisiacou oneskorenou osifikáciou kostry).

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

karbomér  
bezvodný etanol  
trolamín  
čistená voda

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

15 mesiacov

Čas použiteľnosti po prvom otvorení: 4 týždne.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávať v chladničke (2 °C-8 °C).

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Chráňte pred ohňom.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Hliníková tuba s uzáverom z polyetylénu s vysokou hustotou.

Veľkosť balenia: 1 tuba obsahujúca 10 g gélu.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Všetok nepoužitý liek aj materiály použité na jeho podávanie sa musia zlikvidovať v súlade s postupmi aplikovateľnými pre cytotoxické látky a v súlade s národnými zákonmi týkajúcimi sa likvidácie nebezpečného odpadu.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/23/1723/001

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 15. mája 2023

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

**A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

HWI pharma services GmbH  
Straßburger Straße 77  
77767 Appenweier  
Nemecko

**B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

**C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

**D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

### **PRÍLOHA III**

#### **OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE****VONKAJŠIA ŠKATUĽA****1. NÁZOV LIEKU**

Hyftor 2 mg/g gél  
sirolimus

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Jeden gram gélu obsahuje 2 mg sirolimu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Pomocné látky: Karbomér, bezvodný etanol, trolamín a čistená voda.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Gél  
10 g

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Len na dermálne použitie.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ****8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

Tubu zlikvidujte 4 týždne po prvom otvorení.

Dátum otvorenia:  
Dátum likvidácie:

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte v chladničke.



Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.  
Chráňte pred ohňom.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO  
ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Plusultra pharma GmbH  
Fritz-Vomfelde-Straße, 36  
40547 Düsseldorf  
Nemecko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/23/1723/001

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Hyftor

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM OBALE****TUBA****1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Hyftor 2 mg/g gél  
sirolimus  
Len na dermálne použitie.

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

Tubu zlikvidujte 4 týždne po prvom otvorení.

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH**

10 g

**6. INÉ**

Uchovávať v chladničke.

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

### Hyftor 2 mg/g gél sirolimus

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Hyftor a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Hyftor
3. Ako používať Hyftor
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Hyftor
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### 1. Čo je Hyftor a na čo sa používa

Hyftor obsahuje liečivo sirolimus, čo je liek znižujúci aktivitu imunitného systému.

U pacientov s komplexom tuberóznej sklerózy je bielkovina regulujúca imunitný systém, m-TOR, nadmerne aktívna. Blokovaním aktivity m-TOR reguluje Hyftor rast buniek a znižuje počet alebo veľkosť angiofibrómov.

Hyftor je liek používaný na liečbu dospelých a detí vo veku od 6 rokov s angiofibrómom na tvári, ktorý je spôsobený komplexom tuberóznej sklerózy. Komplex tuberóznej sklerózy je zriedkavé genetické ochorenie spôsobujúce rast nerakovinových nádorov v rôznych orgánoch tela, vrátane mozgu a kože. U mnohých pacientov spôsobuje ochorenie tvárové angiofibrómy, nerakovinové lézie (výrastky) na koži a slizniciach (vlhkých telesných povrchoch ako je sliznica úst) na tvári.

#### 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Hyftor

**Nepoužívajte Hyftor** ak ste alergický na sirolimus alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

##### Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Hyftor, obráťte sa na svojho lekára, ak máte:

- oslabený imunitný systém,
- závažne zníženú funkciu pečene.

Vyhňte sa kontaktu Hyftoru s očami, sliznicou úst a nosa alebo ranami. Podobne sa liek nemá používať na podráždenej koži ani na infikovanej alebo inak poškodenej koži.

V prípade náhodného kontaktu sa odporúča gél okamžite zmyť.

Vyhňte sa vystavovaniu kože liečenej Hyftorom slnečnému žiareniu, pretože to môže spôsobiť vedľajšie účinky na koži. To zahŕňa prírodné aj umelé (napríklad solárium) slnečné žiarenie. Váš lekár vám odporučí vhodnú ochranu pred slnkom, ako je používanie opaľovacích krémov a oblečenia na zakrytie kože prípadne nosenie pokrývky hlavy.

### **Deti**

Hyftor sa neodporúča používať u detí vo veku do 6 rokov, pretože liek sa v tejto vekovej skupine dostatočne neskúmal.

### **Iné lieky a Hyftor**

Ak teraz používate alebo ste v poslednom čase používali, či práve budete používať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Na oblasť kože liečenú Hyftorom neaplikujte žiadne iné lieky.

### **Tehotenstvo a dojčenie**

Hyftor sa neodporúča používať počas tehotenstva, pokiaľ si váš lekár nemyslí, že prínosy liečby pre ženu sú vyššie ako jej riziká. Nie sú k dispozícii žiadne informácie o použití Hyftoru u tehotných žien. Ženy v plodnom veku majú počas liečby Hyftorom používať bezpečnú antikoncepciu.

Nie je známe, či sa po liečbe Hyftorom sirolimus vylučuje do ľudského mlieka. Vy a váš lekár musíte urobiť rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť/prerušit' liečbu Hyftorom a to po zvážení prínosu dojčenia pre vaše dieťa a prínosu liečby pre vás.

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná, alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete používať tento liek.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Neočakáva sa, že tento liek ovplyvní vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

### **Hyftor obsahuje alkohol**

Tento liek obsahuje 458 mg alkoholu (etanol) na gram. Pri aplikácii na poškodenú pokožku môže spôsobiť pocit pálenia.

## **3. Ako používať Hyftor**

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

### **Odporúčaná dávka je**

Váš lekár alebo lekárnik vám ukáže, koľko gélu máte používať.

Odporúča sa približne 0,5 cm pásik gélu dvakrát denne na léziu približne 7 krát 7 cm (50 cm<sup>2</sup>).

Maximálna odporúčaná dávka na tvári je:

- deti vo veku 6 až 11 rokov: nie viac ako 1 cm pásik gélu dvakrát denne
- dospelí a deti od 12 rokov: nie viac ako 1,25 cm pásik gélu dvakrát denne

### **Ako aplikovať gél**

Aplikujte tenkú vrstvu Hyftoru dvakrát denne (ráno a večer) na postihnutú oblasť kože a jemne vtrite. Gél sa má aplikovať jedenkrát ráno a jedenkrát večer pred spaním. Používanie obmedzte na oblasti kože postihnuté angiofibrómom. Po aplikácii Hyftoru postihnutú kožu nezakrývajte.

Pred použitím a hneď po použití gélu si dôkladne si umyte ruky, aby ste zabránili jeho neúmyselnému roznášaniu alebo požitiu.

### **Doba používania**

Váš lekár vám povie, ako dlho sa máte používať Hyftor.

**Ak použijete viac Hyftoru, ako máte**

Hyftor sa aplikuje na kožu a do tela sa vstrebáva len minimálne. Preto je predávkovanie nepravdepodobné.

Ak na léziu aplikujete príliš veľa gélu, opatrne nadmerné množstvo gélu utrite papierovým obrúskom a ten vyhodíte.

Ak vy alebo niekto iný náhodne prehltnete určité množstvo gélu, okamžite kontaktujte svojho lekára.

**Ak zabudnete použiť Hyftor**

Ak zabudnete použiť liek ráno, aplikujte gél hneď, ako si na to spomeniete, keď je to pred večerou v rovnaký deň. Po večeri v rovnaký deň aplikujte Hyftor už len pred spaním. Ak zabudnete použiť liek pred spaním, vynechajte túto dávku. Neaplikujte viac gélu, aby ste nahradili vynechanú dávku.

**Ak prestanete používať Hyftor**

Váš lekár vám povie, ako dlho máte Hyftor používať a kedy môžete ukončiť liečbu. Neprestaňte ho používať bez toho, aby ste sa poradili so svojim lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

**4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

**Veľmi časté** (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- suchá koža,
- svrbenie kože,
- akné,
- podráždenie na mieste aplikácie ako je sčervenanie, pálenie, pichanie, svrbenie, opuch a/alebo necitlivosť.

**Časté** (môžu postihovať až 1 z 10 osôb)

- krvácanie na mieste aplikácie,
- neobvyklý pocit, vrátane miesta aplikácie ako je necitlivosť, pichanie, brnenie a svrbenie
- opuch na mieste aplikácie,
- ekzém charakterizovaný zmenami, ku ktorým dochádza, keď sa koža stane neobvykle suchou, červenou, svrbivou alebo popraskanou,
- kožná cysta (cysta obsahujúca pevné tkanivo alebo štruktúry ako sú napríklad chlpy),
- vyrážka, svrbivá vyrážka,
- olupovanie kože,
- podráždenie kože,
- sčervenanie,
- krvácanie kože,
- dermatitída (zápal kože), vrátane kontaktnej dermatitídy (zápal kože po kontakte s liekom), akneiformná dermatitída (zápal kože s malými hrbolčekmi podobnými akné), seboroická dermatitída (kožné ochorenie postihujúce hlavu so šupinatou a červenou pokožkou), solárna dermatitída (zápal kože po vystavení slnečnému žiareniu)
- tvrdá, suchá a šupinatá koža,
- žihľavka,
- uzlíky,
- vrede,
- tinea versicolour (plesňová infekcia kože),
- zápal ústnej sliznice,
- zvýšená citlivosť na svetlo,
- sčervenania očného viečka,
- červené oči,

- podráždenie očí,
- konjunktivitída (sčervenanie a nepríjemný pocit v oku),
- zápal vlasových korienkov,
- pocity ako je necitlivosť, brnenie a mravčenie,
- nepríjemný pocit v nose.

#### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v **Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

### **5. Ako uchovávať Hyftor**

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a tube po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávať v chladničke (2 °C-8 °C).

Uchovávať v pôvodnej tube na ochranu pred svetlom.

Chráňte pred ohňom.

Tubu a všetok zvyšný gél zlikvidujte 4 týždne po otvorení.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

### **6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

#### **Čo Hyftor obsahuje**

- Liečivo je sirolimus. Jeden gram gélu obsahuje 2 mg sirolimu.
- Ďalšie zložky sú karbomér, bezvodný etanol, trolamín a čistená voda (pozri časť 2 „Hyftor obsahuje alkohol“).

#### **Ako vyzerá Hyftor a obsah balenia**

Hyftor je priehľadný, bezfarebný gél. Dodáva sa v hliníkovej tube obsahujúcej 10 g gélu.

Veľkosť balenia: 1 tuba

#### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

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

#### **Výrobca**

HWI pharma services GmbH  
Straßburger Straße 77  
77767 Appenweier  
Nemecko

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

#### **Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky

<http://www.ema.europa.eu> . Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.