

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Нуфтор 2 mg/g гел

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки грам гел съдържа 2 mg сиролимус.

Помощно вещество с известно действие

Всеки грам гел съдържа 458 mg етанол.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Гел

Безцветен прозрачен гел.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Нуфтор е показан за лечението на лицев ангиофибром, свързан с туберозна склероза – комплекс, при възрастни и педиатрични пациенти на възраст 6 години и повече.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Този лекарствен продукт трябва да се прилага върху засегнатата област два пъти дневно (сутрин и вечер преди лягане). Приложението трябва да бъде ограничено до области от кожата с ангиофибром.

Трябва да се прилага доза 125 mg гел (или 0,5 cm гел, съответстващи на 0,25 mg сиролимус) за 50 cm² лезия на лицето.

Максималната препоръчителна дневна доза за лицето е:

- Пациенти на възраст 6-11 години трябва да прилагат до 600 mg гел (1,2 mg сиролимус), съответстващи на приблизително 2 cm ивица гел на ден.
- Пациенти на възраст ≥ 12 години трябва да прилагат до 800 mg гел (1,6 mg сиролимус), съответстващи на приблизително 2,5 cm ивица гел на ден.

Дозата трябва да бъде разделена по равно за две приложения.

Пропусната доза

Ако се пропусне първата сутрешна доза, лекарството трябва да се приложи веднага при установяване на този факт, ако това е преди вечерята в същия ден. В противен случай трябва да се извърши само вечерното приложение в този ден. Ако вечерното приложение бъде пропуснато, то не трябва да се извършва в по-късен момент.

Специални популации

Старческа възраст

Не се налага корекция на дозата при пациенти в старческа възраст (≥ 65 години) (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не са провеждани официални проучвания при пациенти с бъбречно увреждане. Въпреки това, не се налага корекция на дозата в тази популация, тъй като системната експозиция на сиролимус е ниска при лица, използващи Нуфтор.

Чернодробно увреждане

Не са провеждани официални проучвания при пациенти с чернодробно увреждане. Въпреки това, не се налага корекция на дозата в тази популация, тъй като системната експозиция на сиролимус е ниска при лица, използващи Нуфтор (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Дозировката е еднаква при възрастни и деца на възраст 12 години и повече (до общо 800 mg гел на ден).

Максималната доза за пациенти на възраст 6-11 години е общо 600 mg гел на ден.

Безопасността и ефикасността на Нуфтор при деца на възраст под 6 години не са установени.

Наличните понастоящем данни са представени в точка 5.2, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

Начин на приложение

Само за кожно приложение.

Приложението трябва да бъде ограничено до области с лицеви ангиофибромни лезии (вж. точка 4.4.).

Върху засегнатата кожа трябва да се нанесе тънък слой гел и внимателно да се втрие.

Мястото на приложение не трябва да се закрива.

Гелът не трябва да се прилага около очите и по клепачите (вж. точка 4.4).

В случай че няма ефект от лечението, приложението на Нуфтор трябва да се прекрати след 12 седмици.

Ръцете трябва внимателно да се измиват преди и след приложение на гела, за да се гарантира, че по ръцете не остава гел, който може по невнимание да се погълне или да предизвика експозиция на сиролимус на някоя друга част от тялото или на други лица.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Имуносупресирани пациенти

Въпреки че системната експозиция е много по-ниска след локално лечение с Нуфтор, отколкото след системно лечение със сиролимус, като предпазна мярка гелът не трябва да се използва при имуносупресирани възрастни и деца.

Лигавици и увредена кожа

Нуфтор не трябва да се използва върху рани, раздразнена кожа или кожа с клинично потвърдена

диагноза инфекция, както и при пациенти с известни дефекти на кожната бариера. Трябва да се избягва контакт с очите или лигавиците (уста, нос). Поради това гелът не трябва да се нанася около очите и по клепачите.

Фоточувствителност

Наблюдавани са реакции на фоточувствителност при пациенти, лекувани с Нуфтор (вж. точки 4.8 и 5.3). Поради това пациентите трябва да избягват експозиция на естествена или изкуствена слънчева светлина по време на периода на лечение. Лекарите трябва да информират пациентите относно подходящите методи за защита от слънцето, като намаляване до минимум на времето на излагане на слънце, употреба на слънцезащитен продукт и покриване на кожата с подходящо облекло и/или шапка.

Рак на кожата

Рак на кожата е наблюдаван след дългосрочно лечение с перорален сиролимус в предклинични проучвания (вж. точка 5.3) и при пациенти, лекувани системно за имunosупресия. Въпреки че системната експозиция е много по-ниска по време на лечение със сиролимус гел, отколкото със системно прилаган сиролимус, пациентите трябва да намалят до минимум или да избягват експозиция на естествена или изкуствена слънчева светлина по време на терапията, като предприемат същите мерки, изброени по-горе, за да предотвратят фоточувствителност.

Лимфопролитеративни заболявания

Има съобщения за лимфопролитеративни заболявания вследствие на хронична системна употреба на имunosупресивни средства при пациенти.

Тежко чернодробно увреждане

Сиролимус се метаболизира в черния дроб и кръвните концентрации са ниски след локално приложение. Като предпазна мярка при пациенти с тежко чернодробно увреждане, лечението трябва да спре, ако се наблюдават потенциални системни нежелани реакции.

Хиперлипидемия

Наблюдавани са повишени серумни нива на холестерол или триглицериди по време на лечение със сиролимус, по-конкретно след перорално приложение. При пациенти с установена хиперлипидемия трябва редовно да се наблюдават нивата на липидите в кръвта по време на лечение със сиролимус гел.

Помощни вещества с известно действие

Етанол

Този лекарствен продукт съдържа 458 mg етанол във всеки грам. Това може да предизвика усещане за парене върху увредена кожа.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

Сиролимус в значителна степен се метаболизира от изоензима CYP3A4 и е субстрат на помпата за ефлукс на множество лекарства P-гликопротеин (P-gp). Освен това, доказано е, че сиролимус инхибира *in vitro* CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4/5 на човешкия чернодробен микрозомен цитохром P450. Като се има предвид ниската системна експозиция след локално приложение, не се очаква да възникват клинично значими взаимодействия, но Нуфтор трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, приемащи съответни съпътстващи

лекарствени продукти. За потенциалните нежелани реакции трябва да се наблюдава и в случай, че такива възникнат, лечението трябва да се прекъсне.

С изключение на слънцезащитни средства не трябва да се използват други локални лечения върху лицевите ангиофибромни лезии, докато лечението се провежда.

Ваксинация

По време на лечение с Нуфтор ваксинациите може да бъдат по-малко ефективни. Ваксинацията с живи ваксини трябва да се избягва по време на лечение.

Перорални контрацептиви

Не са провеждани проучвания за взаимодействията на Нуфтор с перорални контрацептиви. Ниската системна експозиция на сиролимус по време на локално лечение с Нуфтор прави фармакокинетичните лекарствени взаимодействия малко вероятни. Не може напълно да се изключи възможността за промени във фармакокинетиката, които е възможно да засегнат ефикасността на пероралния контрацептив по време на дългосрочно лечение с Нуфтор. Поради това пациентите трябва да бъдат съветвани да използват нехормонални контрацептивни средства през периода на лечение.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на Нуфтор при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност след системно приложение (вж. точка 5.3). Нуфтор не трябва да се използва по време на бременност, освен ако клиничното състояние на жената не изисква лечение със сиролимус.

Кърмене

Наличните фармакокинетични данни при плъхове показват екскреция на системно прилаган сиролимус в млякото. Не е известно дали сиролимус се екскретира в кърмата, въпреки че клиничните данни показват, че системната експозиция е ниска след приложение на Нуфтор. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/не се приложи терапията с Нуфтор, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Наблюдавани са нарушения в параметрите на спермата сред някои пациенти, системно лекувани със сиролимус. В повечето случаи тези ефекти са били обратими при прекратяване на системно лечение със сиролимус.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Нуфтор не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции са реакции на раздразнена кожа, включително дразнене на мястото на приложение (34,7%), суха кожа (33,7%), акне (19,4%) и пруритус (11,2%). Като цяло тези реакции са леки или умерени по интензитет, не са сериозни и не водят до прекратяване на лечението.

Списък на нежелани реакции в табличен вид

Съобщените от клинични проучвания нежелани реакции са изброени в таблица 1 по системно-органен клас и по честота, като се използва следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). В рамките на всяка отделна група според честотата, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на сериозност.

Таблица 1: Нежелани реакции

Системо-органен клас	Много чести	Чести
Инфекции и инфестации		Конюнктивит; Фоликулит Фурункул; Tinea versicolour
Нарушения на очите		Дразнене на очите; Еритем на клепача; Очна хиперемия
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Назален дискомфорт
Стомашно-чревни нарушения		Стоматит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Сухота на кожата; Пруритус Акне	Астеатоза; Дерматит; Контактен дерматит; Акнеiformен дерматит; Дермална киста; Екзема Папула Реакция на фоточувствителност; Сърбящ обрив; Себорейен дерматит Слънчев дерматит; Уртикария; Ксеродерма Еритем; Обрив; Ексфолиация на кожата; Раздразнена кожа; Кожна хеморагия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Дразнене на мястото на приложение	Хеморагия на мястото на приложение; Парестезии на мястото на приложение; Оток на мястото на приложение
Увреждане, отравяне и процедурни усложнения		Кожна абразия

Описание на избрани нежелани реакции

Дразнене на мястото на приложение

Дразнене на мястото на приложение с лек или умерен интензитет е възниквало при 34,7% от пациентите, лекувани със сиролимус гел в клинични проучвания. Раздразненето на мястото на приложение не е налагало прекратяване на лечението с лекарствения продукт.

Сухота на кожата

Сухота на кожата с лек или умерен интензитет е възниквала при 33,7% от пациентите, лекувани със сиролимус гел в клинични проучвания. Сухотата на кожата не е налагала прекратяване на лечението с лекарствения продукт.

Акне

Има съобщения за акне при 19,4% от всички пациенти, лекувани със сиролимус гел в клинични проучвания. Акнето е било с лека или умерена тежест (интензитет); не е имало съобщения за тежка форма на акне. Акнето/акнеиформеният дерматит не са налагали прекратяване на лечението с лекарствения продукт.

Пруритус

Пруритус с лек или умерен интензитет е възниквал при 11,2% от пациентите, лекувани със сиролимус гел в клинични проучвания. Пруритус не е налагал прекратяване на лечението с лекарствения продукт.

Педиатрична популация

При клиничната разработка не е наблюдавана разлика в безопасността между педиатрични пациенти на възраст 6 години и повече и възрастни пациенти, включени във Фаза III проучване, включващо 27 пациенти на възраст ≤ 18 години (Nuftor: $n = 13$), и в дългосрочно проучване, включващо 50 пациенти на възраст ≤ 18 години (Nuftor: всички).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

При поглъщане по невнимание може да са подходящи общи поддържащи мерки. Поради слабата водна разтворимост и високото ниво на свързване с еритроцитите и плазмените протеини, сиролимус в значителна степен няма да подлежи на диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуносупресори, селективни имуносупресори, АТС код: все още не е определен

Механизъм на действие

Точният механизъм на действие на сиролимус при лечение на ангиофибром при туберозна склероза - комплекс не е известен.

По принцип сиролимус инхибира активирането на mTOR, която представлява серин/треонин протеинкиназа, принадлежаща към семейството на фосфатидилинозитол-3-киназа (PI3K)-свързаните кинази и регулира клетъчния метаболизъм, растеж и пролиферация. В клетките сиролимус се свързва с имуноглобулина FK свързващ протеин-12 (FKBP-12), за да създаде имуносупресивен комплекс. Този комплекс се свързва с и инхибира активирането на

mTOR.

Клинична ефикасност и безопасност

Сиролимус гел е оценяван в едно Фаза III, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване (NPC-12G-1).

В това проучване включените пациенти са били на възраст ≥ 6 години с диагноза туберозна склероза - комплекс с ≥ 3 лицеви червени ангиофибромни (AF) лезии с диаметър ≥ 2 mm и не са били подлагани преди това на лазерна терапия или хирургична намеса. Пациенти с клинични находки като ерозия, рана и ерупция на или около ангиофибромната лезия, които могат да повлияят върху оценяването на безопасността или ефикасността, са били изключени.

Сиролимус гел (или съответстващо плацебо) е нанасян върху лицевите AF лезии два пъти дневно в продължение на 12 седмици, с количество гел Nuftor 125 mg (съответстващо на 0,25 mg сиролимус) на 50 cm² засегнатата област от кожата. Не са били разрешени други лекарствени продукти с очакван ефект от лечението върху AF, свързан с туберозна склероза - комплекс.

Общо 62 пациенти са били включени (30 в групата на сиролимус гел и 32 в групата на плацебо). Средната възраст е била 21,6 години в групата на сиролимус гел и 23,3 години в групата на плацебо и педиатричните пациенти са били 44% от общата популация на изпитването.

Резултатите от проучването са показали статистически значимо повишаване на съставното подобрене на AF (дефинирано като едновременно подобрене на размера на AF и червенината на AF) след 12 седмици лечение със сиролимус гел, в сравнение с лечението с плацебо, въз основа на оценка от независима комисия за преглед (НКП). Нивото на респондери (отговорили на лечението), дефинирани като пациенти с подобрене или отчетливо подобрене, е било 60% със сиролимус гел спрямо 0% с плацебо (вижте Таблица 2).

Таблица 2: Резултати за ефикасност в проучване NPC-12G-1: съставно подобрене на AF според IRC в седмица 12

	Сиролимус гел	Плацебо
Пациенти, n (%)	30 (100,0)	32 (100,0)
Отчетливо подобрене	5 (16,7)	0
Подобрене	13 (43,3)	0
Леко подобрене	11 (36,7)	5 (15,6)
Без промяна	1 (3,3)	26 (81,3)
Леко обостряне	0	0
Обостряне	0	0
Без оценка	0	1 (3,1)
p-стойност (Wilcoxon rank sum тест)		< 0,001

Промяната в размера на AF в Седмица 12 в сравнение с изходно ниво е била с отчетливо подобрене или подобрене при 60% (95% доверителен интервал (CI): 41%-77%) от пациентите, получаващи сиролимус гел спрямо 3% (95% CI: 0%-11%) от пациентите, получаващи плацебо. Промяната в червенината на AF в Седмица 12 в сравнение с изходно ниво е била с отчетливо подобрене или подобрене при 40% (95% CI: 23%-59%) от пациентите, получаващи сиролимус гел спрямо 0% (95% CI: 0%-11%) от пациентите, получаващи плацебо. В Таблица 3 е обобщена ефикасността в различните възрастови групи.

Таблица 3: Резултати за ефикасност в проучване NPC-12G-1: съставно подобрение на AF според IRC в седмица 12, стратифицирано по възраст. Представените данни посочват резултата като „с отчетливо подобрение“ и „с подобрение“.

	Сиролимус гел	Плацебо	p-стойност*
6-11 години	5/6 (83,3%)	0/6 (0,0%)	0,004
12-17 години	6/7 (85,7%)	0/6 (0,0%)	0,010
≥ 18 години	7/17 (41,2%)	0/20 (0,0%)	0,000

* Тест на Wilcoxon с 2 извадки

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

В проучването от Фаза III при пациенти, лекувани за ангиофибром, 70% от пациентите са имали измерими плазмени концентрации на сиролимус след 12 седмици лечение (диапазон 0,11-0,50 ng/ml). В 52-седмичното дългосрочно проучване са вземани кръвни проби в предварително определени времеви точки и максималната концентрация на сиролимус, измерена в който и да било момент при възрастни пациенти, е била 3,27 ng/ml, а максималната концентрация на сиролимус, измерена в който и да било момент при педиатрични пациенти, е била 1,80 ng/ml.

Разпределение

За системно прилаган сиролимус терминалният полуживот при стабилни пациенти, получили бъбречна трансплантация, след многократни перорални дози, е 62 ± 16 часа. Съотношението кръв/плазма е 36 и показва, че сиролимус в голяма степен се разпределя във формените елементи на кръвта.

Биотрансформация

Сиролимус е субстрат както на цитохром CYP3A4, така и на P-gp. Сиролимус се метаболизира в голяма степен чрез O-деметиране и/или хидроксилиране. В цяла кръв могат да се идентифицират седем основни метаболита, включително хидроксилиран, деметилян и хидроксидеметилян. Сиролимус е основният компонент в човешка цяла кръв и осигурява над 90% от имуносупресивната активност.

Елиминиране

Екскрецията на сиролимус е основно чрез чернодробния/фекален път. След еднократна перорална доза [¹⁴C]-сиролимус при здрави доброволци, най-голямото количество (91,1%) от радиоактивността се възстановява от фекалиите, а само малка част (2,2%) се екскретира в урината.

Специални популации

Старческа възраст

Липсват фармакокинетични данни след приложение на сиролимус гел при пациенти на възраст 65 години и повече, тъй като проведените проучвания със сиролимус гел не са включвали пациенти на тази възраст (вижте точка 4.2).

Бъбречно увреждане

Липсват фармакокинетични данни от пациенти с бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане

Липсват фармакокинетични данни от пациенти с чернодробно увреждане.

Педиатрична популация

Описателната статистика на кръвните концентрации на сиролимус не показва значими разлики в пробите след прилагане на доза, взети след 4 и 12 седмици лечение между възрастни и педиатрични пациенти на възраст 6-11 години и 12-17 години.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Токсичност при многократно прилагане и локална поносимост

При маймуни макак крабоед, третирани два пъти дневно с гел с 2 mg/g и 8 mg/g сиролимус в продължение на 9 месеца са наблюдавани токсични ефекти при един мъжки индивид с гел 8 mg/g и при един женски индивид с гел 2 mg/g при нива на експозиция, сходни с нивата на клинична експозиция след системно приложение на сиролимус и с възможно значение за клиничната употреба, които са били следните: тифлит, колит и ректит, вакуолизация на епитела на проксималните бъбречни тубули, дилатация на дисталните тубули и събирателни канали, уголемяване на надбъбречните жлези и хипертрофия/еозинофилия на zona fasciculata, хипоцелуларитет на костния мозък, атрофия на тимуса, лимфните възли и бялата пулпа на слезката, ациарна атрофия на екзокринния панкреас и субмандибуларната жлеза.

След системно лечение със сиролимус са наблюдавани вакуолизация на островните клетки на панкреаса, дегенерация на тубулите на тестисите, стомашно-чревни улцерации, костни фрактури и калуси, чернодробна хемопоеза и белодробна фосфолипидоза.

В проучвания на локалната поносимост при морски свинчета са наблюдавани реакции, подобни на фоточувствителност.

Мутагенност

Сиролимус не е показал мутагенност при *in vitro* тестове за бактериална обратна мутация, теста за хромозомни аберации с овариални клетки на китайски хамстер, теста с миши лимфомни клетки за forward мутации или *in vivo* миши микронуклеарен тест.

Канцерогенност

Дългосрочни проучвания за канцерогенност, проведени при мишки и плъхове чрез системно приложение на сиролимус, са показали повишена честота на лимфоми (мъжка и женска мишка), хепатоцелуларен аденом и карцином (мъжка мишка) и гранулоцитна левкемия (женска мишка). При мишките са били увеличени хроничните улцерозни кожни лезии. Промените може да са свързани с хронична имуносупресия. При плъхове са забелязани интерстициалноклетъчни аденоми на тестисите.

Двуетапен биотест за кожна канцерогенеза при мишки е показал липса на развитие на кожни маси след третиране с гел с 2 mg/g или 8 mg/g сиролимус, което показва, че сиролимус гел не предизвиква кожна канцерогенеза при прилагане след инициация с диметилбенз[а]антрацен (DMBA).

Репродуктивна токсичност

В проучвания за репродуктивна токсичност със системно приложение на сиролимус е наблюдаван намален фертилитет на мъжките плъхове. Има съобщения за частично обратимо намаляване на броя на сперматозоидите в 13-седмично проучване при плъхове. В проучване при плъхове и маймуни е наблюдавано намаляване в теглото на тестисите и/или хистологични

лезии (напр. тубулна атрофия и гигантски тубулни клетки). При плъхове сиролимус е причинил ембрио/фетотоксичност, която е била проявена със смъртност и намалено фетално тегло (със свързано забавяне на скелетната осификация).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Карбомер
Безводен етанол
Троламин
Пречистена вода

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

15 месеца

Срок на годност след първо отваряне: 4 седмици.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Да се пази от огън.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Алуминиева туба с капачка от полиетилен с висока плътност.

Вид опаковка: 1 туба съдържа 10 g гел.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Всеки останал лекарствен продукт, както и материалите, използвани за приложението му, трябва да се унищожат в съответствие с процедурата, приложима за цитотоксичен препарат и при спазване на актуалното законодателство във връзка с елиминирането на опасни отпадъци.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/23/1723/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

MSK Pharmalogistic GmbH
Donnersbergstraße 4
64646 Herppenheim
Германия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПРУ трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Нуфтор 2 mg/g гел
сиролимуc

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всеки грам гел съдържа 2 mg сиролимуc.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: карбомер, безводен етанол, троламин и пречистена вода.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Гел
10 g

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Само за кожно приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Изхвърлете тубата 4 седмици след първото отваряне.

Дата на отваряне:
Дата на изхвърляне:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.
Да се пази от огън.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/23/1723/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Huftor

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ТУБА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Нуфтор 2 mg/g гел
сиролимус
Само за кожно приложение.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

Изхвърлете тубата 4 седмици след първото отваряне.

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА

10 g

6. ДРУГО

Да се съхранява в хладилник

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Нуфтор 2 mg/g гел сиролимус (sirolimus)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Нуфтор и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Нуфтор
3. Как да използвате Нуфтор
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Нуфтор
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Нуфтор и за какво се използва

Нуфтор съдържа активното вещество сиरोлимус, което е лекарство, понижаващо активността на имунната система.

При пациенти с туберозна склероза - комплекс, един протеин, който регулира имунната система - m-TOR, е свръхактивен. Чрез блокиране на действието на m-TOR Нуфтор регулира растежа на клетките и намалява броя или размера на ангиофибромите.

Нуфтор е лекарство, използвано за лечение на възрастни и деца от 6-годишна възраст с ангиофибром на лицето, възникнал вследствие на туберозна склероза - комплекс. Туберозна склероза - комплекс е рядко генетично заболяване, причиняващо растеж на не-ракови тумори в различни органи на тялото, включително мозъка и кожата. Заболяването причинява лицеви ангиофиброми, не-ракови лезии (образувания) по кожата и лигавиците (влажните повърхности по тялото, като например лигавицата на устата) при много пациенти.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Нуфтор

Не използвайте Нуфтор, ако сте алергични към сиरोлимус или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да използвате Нуфтор, ако имате:

- отслабена имунна система
- силно намалена бъбречна функция

Избягвайте контакт на Нуфтор с очите, лигавицата на устата и носа или с рани. По същия начин, това лекарство не трябва да се използва върху раздразнена кожа или кожа, която е инфектирана или по друг начин увредена.

В случай на контакт по невнимание, се препоръчва гелът незабавно да се отбие.

Избягвайте излагане на кожа, третирана с Нуфтор, на директна слънчева светлина, тъй като това може да причини нежелани реакции по кожата. Това включва както естествена, така и

изкуствена (напр. в солариум) слънчева светлина. Вашият лекар ще Ви посъветва за подходяща слънчева защита, като употреба на слънцезащитни средства и облекло, което да покрива кожата, или носене на шапка.

Деца

Не използвайте Nuftor при деца на възраст под 6 години, тъй като този продукт не е достатъчно проучен в тази възрастова група.

Други лекарства и Nuftor

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства.

Не прилагайте други лекарства върху областта от кожата, третирана с Nuftor.

Бременност и кърмене

Nuftor не се препоръчва по време на бременност, освен ако лекарят Ви смята, че ползите от лечението са по-големи от рисковете. Липсват данни от употребата на Nuftor при бременни жени.

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението с Nuftor.

Не е известно дали сиролимус се екскретира в кърмата след лечение с Nuftor. Вие и Вашият лекар трябва да вземете решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/не се приложи терапията с Nuftor, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето Ви и ползата от терапията за Вас.

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Не се очаква това лекарство да повлияе способността за шофиране и работа с машини.

Nuftor съдържа спирт

Това лекарство съдържа 458 mg спирт (етанол) във всеки грам. Това може да предизвика усещане за парене, когато се приложи върху увредена кожа.

3. Как да използвате Nuftor

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителната доза е

Вашият лекар или фармацевт ще Ви покаже колко гел трябва да използвате.

За лезия от около 7 на 7 cm (50 cm²) се препоръчва нанасяне на ивица гел около 0,5 cm два пъти дневно.

Максималната препоръчителна доза за лицето е:

- за деца от 6 до 11 години: ивица гел не повече от 1 cm два пъти дневно
- за възрастни и деца над 12 години: ивица гел не повече от 1,25 cm два пъти дневно

Как да се прилага гелът

Нанасяйте тънък слой Nuftor два пъти дневно (сутрин и вечер) върху засегнатата област от кожата и внимателно втривайте. Приложението трябва да се извършва веднъж сутрин и веднъж вечер преди заспиване. Ограничете употребата до областите от кожата, засегнати от ангиофибром. Не покривайте засегнатата кожа след приложение на Nuftor.

Старателно измивайте ръцете си преди и непосредствено след употреба на гела, за да избегнете всякакво разпространение или поглъщане на гела по невнимание.

Продължителност на употребата

Вашият лекар ще Ви каже колко дълго трябва да използвате Нуфтор.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Нуфтор

Нуфтор се нанася върху кожата и абсорбцията в тялото е минимална. Това прави предозирането много малко вероятно.

Ако приложите твърде много гел върху лезия, внимателно избършете излишния гел с хартиена салфетка и изхвърлете салфетката.

Ако Ви е или някой друг по случайност погълнете малко гел, веднага се свържете с Вашия лекар.

Ако сте пропуснали да използвате Нуфтор

Ако сте пропуснали да използвате лекарството сутринта, нанесете гела веднага щом се сетите, преди вечерята Ви за същия ден. След вечерята, приложете Нуфтор преди лягане същия ден. Ако забравите да използвате лекарството преди лягане, пропуснете тази доза. Не нанасяйте повече гел, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели употребата на Нуфтор

Вашият лекар ще Ви каже колко дълго трябва да използвате Нуфтор и кога можете да спрете лечението. Не спирайте да използвате това лекарство без да се консултирате с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- сухота на кожата
- сърбеж по кожата
- акне
- дразнене на мястото на приложение, като зачервяване, усещане за парене, сърбеж, оток и/или изтръпване

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- кървене на мястото на прилагане
- необичайно усещане, включително на мястото на прилагане, като изтръпване, усещане за боцкане, мравучкане и сърбеж
- оток на мястото на прилагане
- екзема, характеризираща се с промени, които възникват, когато кожата стане необичайно суха, червена, сърбяща и напукана
- дермална киста (киста, съдържаща твърда тъкан или структури, като например косми)
- обрив, сърбящ обрив
- лющене на кожата
- раздразнена кожа
- зачервяване
- кървене от кожата
- дерматит (възпаление на кожата), включително контактен дерматит (възпаление на кожата след контакт с лекарството), акнеиформен дерматит (възпаление на кожата с

малки, подобни на акне подутини), себорееен дерматит (заболяване на кожата, засягащо главата, с люспеста и червена кожа), соларен дерматит (възпаление на кожата след излагане на слънчева светлина)

- суха, твърда и люспеста кожа
- уртикария
- възли
- циреи
- tinea versicolour (гъбична инфекция на кожата)
- възпаление на лигавицата на устата
- повишена чувствителност към светлина
- зачервяване на клепача
- червено око
- раздразнени очи
- конюнктивит (зачервяване и дискомфорт в окото)
- възпаление на фоликулите на космите
- усещания като скованост, изтръпване и мравучкане
- назален дискомфорт

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Нуфтор

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да се съхранява в оригиналната туба, за да се предпази от светлина.

Да се пази от огън.

Изхвърлете тубата и всякакъв останал гел 4 седмици след отварянето.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци.

Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Нуфтор

- Активното вещество е сиролимус. Всеки грам гел съдържа 2 mg сиролимус
- Другите съставки са карбомер, безводен етанол, троламин и пречистена вода (вижте точка 2 „Нуфтор съдържа спирт“).

Как изглежда Нуфтор и какво съдържа опаковката

Нуфтор е прозрачен, безцветен гел. Той се доставя в алуминиева туба, съдържаща 10 g гел.

Вид опаковка: 1 туба

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

MSK Pharmalogistic GmbH
Donnersbergstraße 4
64646 Heppenheim
Германия

Дата на последно преразглеждане на листовката**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.