

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Hyftor 2 mg/g gel

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden gram gelu obsahuje 2 mg sirolimu.

Pomocná látka se známým účinkem

Jeden gram gelu obsahuje 458 mg ethanolu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Gel

Bezbarvý průhledný gel.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Hyftor je indikován k léčbě angiofibromu obličeje spojeného s komplexem tuberózní sklerózy u dospělých a pediatrických pacientů ve věku od 6 let.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Tento léčivý přípravek se má aplikovat na postiženou oblast dvakrát denně (ráno a večer před spaním). Aplikace se má omezit pouze na kožní plochy postižené angiofibromem.

Na lézi o velikosti 50 cm² na obličeji se má nanést dávka 125 mg gelu (nebo 0,5 cm gelu, což odpovídá 0,25 mg sirolimu).

Maximální doporučená denní dávka aplikovaná na obličej je následující:

- Pacientům ve věku 6–11 let má být aplikováno až 600 mg gelu (1,2 mg sirolimu) denně, což odpovídá přibližně proužku gelu o délce 2 cm.
- Pacientům ve věku ≥ 12 let má být aplikováno až 800 mg gelu (1,6 mg sirolimu) denně, což odpovídá přibližně proužku gelu o délce 2,5 cm.

Dávka se má rovnoměrně rozdělit na dvě podání.

Vynechaná dávka

Pokud byla první dávka vynechána ráno, má být aplikace provedena ihned po zjištění této skutečnosti, pokud se tak stalo před večerí téhož dne. V opačném případě má být v daný den přípravek aplikován pouze ve večerních hodinách. Pokud byla vynechána večerní aplikace, nemá se již později v daný den provádět.

Zvláštní populace

Starší pacienti

U starších pacientů (≥ 65 let) není nutná úprava dávky (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebyly provedeny žádné formální studie. U této populace pacientů však není nutná úprava dávky, protože systémová expozice sirolimu je u jedinců používajících Hyftor nízká.

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater nebyly provedeny žádné formální studie. U této populace pacientů však není nutná úprava dávky, protože systémová expozice sirolimu je u jedinců používajících Hyftor nízká (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Dávkování je u dospělých a u dětí ve věku od 12 let stejné (celkem až 800 mg gelu na den).

Maximální dávka u pacientů ve věku od 6 do 11 let je celkem 600 mg na den.

Bezpečnost a účinnost přípravku Hyftor u dětí ve věku do 6 let nebyly stanoveny. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodě 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Způsob podání

Pouze kožní podání.

Aplikace se má omezit pouze na léze angiofibromu obličeje (viz bod 4.4).

Na postiženou kůži se nanese tenká vrstva gelu a jemně se vmasíruje.

Místo aplikace se nemá zakrývat.

Gel se nemá nanášet kolem očí a na oční víčka (viz bod 4.4).

V případě, že se neprojeví léčebný účinek, je třeba používání přípravku Hyftor po 12 týdnech ukončit.

Před aplikací gelu a po ní je třeba si pečlivě umýt ruce, aby na nich nezůstal gel, který by mohl být náhodně požit nebo který by mohl vyvolat expozici sirolimu na jiné části těla nebo u jiných osob.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Imunosuprimovaní pacienti

Ačkoli systémová expozice je po lokální léčbě přípravkem Hyftor mnohem nižší než po systémové léčbě sirolimem, nemá se gel z preventivních důvodů používat u imunosuprimovaných dospělých a dětí.

Sliznice a poškozená kůže

Přípravek Hyftor se nemá používat na rány, podrážděnou kůži nebo kůži s klinicky potvrzenou diagnózou infekce, stejně jako u pacientů se známými defekty kožní bariéry.

Je třeba dbát na to, aby se přípravek nedostal do kontaktu s očima nebo sliznicemi (ústa, nos). Proto se gel nemá nanášet kolem očí a na oční víčka.

Fotosenzitivita

U pacientů léčených přípravkem Hyftor byly pozorovány fotosenzitivní reakce (viz body 4.8 a 5.3). Proto se mají pacienti během léčby vyhýbat expozici přirozenému nebo umělému slunečnímu světlu. Lékaři mají pacientům doporučit vhodné metody ochrany před sluncem, jako je minimalizace doby pobytu na slunci, používání opalovacího krému a zakrývání kůže vhodným oděvem a/nebo pokrývkou hlavy.

Maligní nádorové onemocnění kůže

Po dlouhodobé léčbě perorálně podávaným sirolimem v preklinických studiích (viz bod 5.3) a u pacientů léčených systémově pro imunosupresi bylo pozorováno maligní nádorové onemocnění kůže. Ačkoli je systémová expozice při léčbě sirolimem ve formě gelu mnohem nižší než při systémovém podávání sirolimu, pacienti mají během léčby minimalizovat expozici přirozenému nebo umělému slunečnímu světlu za použití výše uvedených opatření nebo se jí zcela vyhnout, aby se předešlo fotosenzitivitě.

Lymfoproliferativní poruchy

U pacientů byly hlášeny lymfoproliferativní poruchy sekundární k chronickému systémovému používání imunosupresiv.

Těžká porucha funkce jater

Sirolimus je metabolizován v játrech a jeho koncentrace v krvi jsou po lokálním podání nízké. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater má být léčba v případě, že se objeví jakékoli potenciální systémové nežádoucí účinky, ukončena.

Hyperlipidemie

Při léčbě sirolimem, zejména po perorálním podání, byly pozorovány zvýšené hladiny cholesterolu nebo triacylglycerolů v séru. U pacientů s diagnostikovanou hyperlipidemií mají být během léčby sirolimem ve formě gelu pravidelně sledovány hladiny lipidů v krvi.

Pomocné látky se známým účinkem

Ethanol

Tento léčivý přípravek obsahuje 458 mg alkoholu (ethanolu) v jednom gramu. Alkohol může na porušené pokožce způsobit pocit pálení.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

Sirolimus je rozsáhle metabolizován isozymem CYP3A4 a je substrátem pro efluxní pumpu mnoha léčiv, P-glykoprotein (P-gp). Dále se prokázalo, že sirolimus *in vitro* inhibuje lidský jaterní mikrosomální cytochrom P450 CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 a CYP3A4/5. Vzhledem k nízké systémové expozici po lokálním podání se neočekává výskyt klinicky významných interakcí, ale u pacientů užívajících souběžně určité léčivé přípravky je třeba při používání přípravku Hyftor dbát opatrnosti. Potenciální nežádoucí reakce je třeba monitorovat a v případě, že budou zjištěny, je nutno léčbu přerušit.

S výjimkou opalovacích krémů se během léčby na léze angiofibromu obličeje nemají nanášet žádné jiné lokální léčivé přípravky.

Vakcinace

Během léčby přípravkem Hyftor mohou být vakcinace méně účinné. Během léčby je vhodné se vyhnout vakcinacím živými vakcínami.

Perorální antikoncepce

U přípravku Hyftor a perorálních antikoncepčních přípravků nebyly provedeny žádné studie interakcí. Vzhledem k nízké systémové expozici sirolimu při lokální léčbě přípravkem Hyftor jsou farmakokinetické lékové interakce nepravděpodobné. Možnost změn ve farmakokinetice, které by mohly ovlivnit účinnost perorální antikoncepce během dlouhodobé léčby přípravkem Hyftor, však nelze zcela vyloučit. Z tohoto důvodu se pacientům doporučuje, aby během léčby používali nehormonální antikoncepční metody.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o použití přípravku Hyftor u těhotných žen jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu po systémovém podání (viz bod 5.3). Přípravek Hyftor lze v těhotenství použít pouze tehdy, když klinický stav ženy vyžaduje léčbu sirolimem.

Kojení

Dostupné farmakokinetické údaje u potkanů prokázaly vylučování systémově podávaného sirolimu do mléka. Není známo, zda se sirolimus vylučuje do lidského mateřského mléka, ačkoli klinické údaje prokázaly, že systémová expozice je po podání přípravku Hyftor nízká.

Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání přípravku Hyftor.

Fertilita

U některých pacientů léčených systémově sirolimem bylo pozorováno zhoršení parametrů spermií. Tyto účinky byly ve většině případů reverzibilní po ukončení systémové léčby sirolimem.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Hyftor nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly případy podráždění kůže, včetně podráždění v místě aplikace (34,7 %), suché kůže (33,7 %), akné (19,4 %) a pruritu (11,2 %). Tyto případy byly obecně mírné nebo střední intenzity, nebyly závažné a nevedly k přerušení léčby.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky hlášené z klinických studií jsou uvedeny v tabulce 1 podle třídy orgánových systémů a seskupeny podle frekvence na základě následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V rámci jednotlivých skupin frekvencí jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí podle klesající závažnosti.

Tabulka 1: Nežádoucí účinky

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté
Infekce a infestace		Konjunktivitida Folikulitida Furunkl Tinea versicolor
Poruchy oka		Podráždění oka Erytém očního víčka Oční hyperemie
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Nazální diskomfort
Gastrointestinální poruchy		Stomatitida
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Suchá kůže Pruritus Akné	Asteatóza Dermatitida Kontaktní dermatitida Akneiformní dermatitida Kožní cysta Ekzém Papula Fotosenzitivní reakce Svědící vyrážka Seboroická dermatitida Solární dermatitida Kopřivka Xerodermie Erytém Vyrážka Kožní exfoliace Podráždění kůže Krvácení kůže
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Podráždění v místě aplikace	Krvácení v místě aplikace Parestezie v místě aplikace Otok v místě aplikace
Poranění, otravy a procedurální komplikace		Abraze kůže

Popis vybraných nežádoucích účinkůPodráždění v místě aplikace

Podráždění v místě aplikace mírné nebo střední intenzity se v klinických studiích vyskytlo u 34,7 % pacientů léčených sirolimem ve formě gelu. Podráždění v místě aplikace si nevyžádalo ukončení léčby léčivým přípravkem.

Suchá kůže

Suchá kůže mírné nebo střední intenzity se v klinických studiích vyskytla u 33,7 % pacientů léčených sirolimem ve formě gelu. Suchá kůže si nevyžádala ukončení léčby léčivým přípravkem.

Akné

Akné bylo v klinických studiích hlášeno u 19,4 % pacientů ze všech pacientů léčených sirolimem ve formě gelu. Akné bylo mírné nebo střední intenzity; nebylo hlášeno žádné závažné akné. Akné / akneiformní dermatitida si nevyžádaly ukončení léčby léčivým přípravkem.

Pruritus

Pruritus mírné nebo střední intenzity se v klinických studiích vyskytl u 11,2 % pacientů léčených sirolimem ve formě gelu. Pruritus si nevyžádal ukončení léčby léčivým přípravkem.

Pediatrická populace

Při klinickém vývoji nebyl pozorován rozdíl v bezpečnosti mezi pediatrickými pacienty ve věku 6 let a staršími a dospělými pacienty zařazenými do studie fáze III, která zahrnovala 27 pacientů ≤ 18 let (Hyftor: n = 13) a ve dlouhodobé studii zahrnující 50 pacientů ≤ 18 let (Hyftor: všichni).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Při náhodném požití mohou být vhodná obecná podpůrná opatření. Vzhledem ke špatné rozpustnosti ve vodě a vysoké vazbě na erythrocyty a plazmatické bílkoviny nebude sirolimus ve významné míře dialyzovatelný.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresiva, selektivní imunosupresiva, ATC kód: Dosud nepřidělen

Mechanismus účinku

Přesný mechanismus účinku sirolimu při léčbě angiofibromu u komplexu tuberózní sklerózy není přesně znám.

Obecně platí, že sirolimus inhibuje aktivaci mTOR, což je serin/threonin proteinkináza, která patří do rodiny kináz příbuzných k fosfatidylinositol-3-kináze (PI3K) a reguluje buněčný metabolismus, růst a proliferaci. V buňkách se sirolimus váže na imunofilin, vazebný protein FK-12 (FKBP-12), a vytváří imunosupresivní komplex. Tento komplex se váže na mTOR a inhibuje jeho aktivaci.

Klinická účinnost a bezpečnost

Sirolimus ve formě gelu byl hodnocen v randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii fáze III (NPC-12G-1).

Do této studie byli zařazení pacienti ve věku ≥ 6 let, kteří měli diagnostikovaný komplex tuberózní sklerózy s ≥ 3 červenými lézemi angiofibromu (AF) o průměru ≥ 2 mm v obličeji, a kteří dříve nebyli léčeni laserovou terapií ani chirurgicky. Pacienti s klinickými nálezy, jako jsou eroze, vředy a výsev na lézi angiofibromu nebo v jejím okolí, které by mohly ovlivnit hodnocení bezpečnosti nebo účinnosti, byli ze studie vyloučeni.

Pacientům byl na léze AF v obličeji aplikován sirolimus ve formě gelu (nebo odpovídající placebo) dvakrát denně po dobu 12 týdnů. Bylo aplikováno 125 mg gelu přípravku Hyftor (což odpovídá 0,25 mg sirolimu) na 50 cm² postižené oblasti na kůži. Žádné další léčivé přípravky s předpokládaným léčebným účinkem na AF spojený s komplexem tuberózní sklerózy nebyly povoleny.

Zařazeno bylo celkem 62 pacientů (30 do skupiny se sirolimem ve formě gelu a 32 do skupiny s placebem). Průměrný věk byl 21,6 let ve skupině se sirolimem ve formě gelu a 23,3 let ve skupině s placebem. Pediatričtí pacienti tvořili 44 % z celkové populace studie.

Výsledky studie prokázaly podle hodnocení nezávislého kontrolního výboru (IRC) statisticky významné zvýšení kombinovaného zlepšení AF (definovaného jako současné zlepšení velikosti AF a zarudnutí AF) po 12 týdnech léčby sirolimem ve formě gelu ve srovnání s léčbou placebem. Poměr pacientů reagujících na léčbu, definovaných jako pacienti, u nichž bylo zaznamenáno zlepšení nebo výrazné zlepšení, byl 60 % u sirolimu ve formě gelu versus 0 % u placeba (viz tabulku 2).

Tabulka 2: Výsledky účinnosti ve studii NPC-12G-1: kombinované zlepšení AF podle IRC ve 12. týdnu

	Sirolimus ve formě gelu	Placebo
Pacienti, n (%)	30 (100,0)	32 (100,0)
Výrazné zlepšení	5 (16,7)	0
Zlepšení	13 (43,3)	0
Mírné zlepšení	11 (36,7)	5 (15,6)
Nezměněno	1 (3,3)	26 (81,3)
Mírné zhoršení	0	0
Zhoršení	0	0
Nehodnoceno	0	1 (3,1)
Hodnota p (Wilcoxonův dvouvýběrový test)		< 0,001

Změna velikosti AF ve 12. týdnu ve srovnání s výchozím stavem vykazovala výrazné zlepšení nebo zlepšení v 60 % (95% interval spolehlivosti (CI): 41 % – 77 %) u pacientů léčených sirolimem ve formě gelu versus 3 % (95% CI: 0 % – 11 %) u pacientů léčených placebem. Změna zarudnutí AF ve 12. týdnu ve srovnání s výchozím stavem (podle IRC) vykazovala výrazné zlepšení nebo zlepšení v 40 % (95% interval spolehlivosti (CI): 23 % – 59 %) u pacientů léčených sirolimem ve formě gelu versus 0 % (95% CI: 0 % – 11 %) u pacientů léčených placebem. Tabulka 3 shrnuje účinnost u různých věkových skupin.

Tabulka 3: Výsledky účinnosti ve studii NPC-12G-1: kombinované zlepšení AF podle IRC ve 12. týdnu, rozdělené podle věku. Předložené údaje uváděly výsledek „výrazné zlepšení“ a „zlepšení“.

	Sirolimus ve formě gelu	Placebo	Hodnota p*
6–11 let	5/6 (83,3 %)	0/6 (0,0 %)	0,004
12–17 let	6/7 (85,7 %)	0/6 (0,0 %)	0,010
≥ 18 let	7/17 (41,2 %)	0/20 (0,0 %)	0,000

*Wilcoxonův dvouvýběrový test

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Ve studii fáze III u pacientů léčených s angiofibromem mělo 70 % pacientů po 12 týdnech léčby měřitelné plazmatické koncentrace sirolimu (rozmezí 0,11–0,50 ng/ml). Vzorky krve byly v 52týdenní dlouhodobé studii získávány v předem definovaných časových bodech a maximální koncentrace sirolimu naměřená v kterémkoli okamžiku u dospělých pacientů byla 3,27 ng/ml a maximální koncentrace sirolimu naměřená v kterémkoli okamžiku u dětských pacientů byla 1,80 ng/ml.

Distribuce

U systémově podávaného sirolimu byl terminální poločas u stabilních pacientů po transplantaci ledvin po podání více perorálních dávek 62 ± 16 hodin.

Poměr krev-plazma 36 naznačuje, že sirolimus je do značné míry distribuován do formovaných krevních elementů.

Biotransformace

Sirolimus je substrátem pro cytochrom CYP3A4 i P-gp. Sirolimus je rozsáhle metabolizován O-demethylací a/nebo hydroxylací. V plné krvi bylo identifikováno sedm hlavních metabolitů včetně hydroxyl-, demethyl- a hydroxymethyl- derivátu. Sirolimus je nejvýznamnější složkou v plné krvi a přispívá z více než 90 % k imunosupresivnímu účinku.

Eliminace

Exkrece sirolimu se uskutečňuje převážně jaterní cestou/stolicí. Po jednorázové perorální dávce značeného [¹⁴C]-sirolimu u zdravých dobrovolníků byla většina radioaktivity (91,1 %) získána ze stolice a pouze menší množství (2,2 %) bylo vyloučeno močí.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Nejsou dostupné žádné farmakokinetické údaje po podání sirolimu ve formě gelu pacientům ve věku 65 let a starším, protože klinické studie se sirolimem ve formě gelu neobsahovaly dostatečné množství pacientů tohoto věku (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin

Farmakokinetické údaje u pacientů s poruchou funkce ledvin nejsou dostupné.

Porucha funkce jater

Farmakokinetické údaje u pacientů s poruchou funkce jater nejsou dostupné.

Pediatrická populace

Popisná statistika koncentrací sirolimu v krvi neodhalila žádné relevantní rozdíly ve vzorcích odebraných po 4 a 12 týdnech léčby mezi dospělými a dětskými pacienty ve věku 6–11 let a 12–17 let.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxicita po opakované dávce a lokální tolerance

U makaků, kterým byl dvakrát denně podáván sirolimus ve formě gelu v dávce 2 mg/g a 8 mg/g po dobu 9 měsíců, byly u jednoho samce při dávce 8 mg/g gelu a u jedné samice při dávce 2 mg/g gelu pozorovány následující toxické účinky při hladinách expozice podobných klinickým hladinám expozice po systémovém podání sirolimu a s možnou relevancí pro klinické použití: tyflitida, kolitida a rektitida, vakuolizace proximálního tubulárního epitelu ledvin, dilatace distálních tubulů a sběracích kanálků, zvětšení nadledvin a hypertrofie/eozinofilie zona fasciculata, hypocelularita kostní dřeně, atrofie thymu, lymfatických uzlin a bílé pulpy sleziny, atrofie acinů exokrinního pankreatu a podčelistní slinné žlázy.

Po systémové léčbě sirolimem byla pozorována vakuolizace buněk pankreatických Langerhansových ostrůvků, degenerace testikulárních tubulů, gastrointestinální ulcerace, kostní zlomeniny a svalky, jaterní hematopoéza a plicní fosfolipidóza.

Ve studiích lokální tolerance u morčat byly pozorovány reakce podobné fotosenzitivním reakcím.

Mutagenita

Sirolimus nebyl mutagenní v *in vitro* bakteriálním testu reverzní mutace, ve zkoušce chromozomální aberace ovariálních buněk čínského křečka, v testu mutací na myších lymfomových buňkách nebo v *in vivo* mikronukleárním testu na myších.

Karcinogenita

Dlouhodobé studie karcinogenity provedené na myších a potkanech ukázaly při systémovém podávání sirolimu zvýšenou incidenci lymfomů (myší samci a samice), hepatocelulárního adenomu a karcinomu (samci myší) a granulocytární leukemie (myší samice). U myší došlo ke zvýšení počtu chronických vředových kožních lézí. Změny mohou souviset s chronickou imunosupresí. U potkanů byly zaznamenány testikulární adenomy intersticiálních buněk.

Dvoufázová biologická zkouška kožní karcinogeneze na myších neprokázala žádný rozvoj kožních útvarů po podání 2 mg/g nebo 8 mg/g sirolimus ve formě gelu, což naznačuje, že sirolimus ve formě gelu nepodporuje kožní karcinogenezi, pokud je podáván po iniciaci dimethylbenz[a]antracemem (DMBA).

Reprodukční toxicita

Ve studiích reprodukční toxicity při systémovém podávání sirolimu byla pozorována snížená fertilita u potkaních samců. Ve 13týdenní studii na potkanech bylo hlášeno částečně reverzibilní snížení počtu spermií. Ve studii na potkanech a opicích bylo pozorováno snížení testikulární hmotnosti a/nebo histologické léze (např. tubulární atrofie a tubulární obří buňky). U potkanů sirolimus způsoboval embryo/fetotoxicitu, která se projevovala mortalitou a sníženou hmotností plodů (spojená s opožděním osifikace kostí).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Karbomer
Bezvodý ethanol
Trolamin
Čištěná voda

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

15 měsíců

Doba použitelnosti po prvním otevření: 4 týdny.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Chraňte před ohněm.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Hliníková tuba s uzávěrem z vysokohustotního polyethylenu.

Velikost balení: 1 tuba obsahuje 10 g gelu.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý zbývající léčivý přípravek a materiály použité k jeho podání musí být zlikvidovány v souladu s postupem platným pro cytotoxické látky a v souladu s platnými právními předpisy týkajícími se likvidace nebezpečného odpadu.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/23/1723/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

MSK Pharmalogistic GmbH
Donnersbergstraße 4
64646 Heppenheim
Německo

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Hyftor 2 mg/g gel
sirolimus

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden gram gelu obsahuje 2 mg sirolimu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: karbomer, bezvodý ethanol, trolamin a čištěná voda.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Gel
10 g

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze kožní podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Za 4 týdny po prvním otevření tubu zlikvidujte.

Datum otevření:
Datum likvidace:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Chraňte před ohněm.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/23/1723/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Hyftor

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

TUBA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Hyftor 2 mg/g gel
sirolimus
Pouze kožní podání.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP

Za 4 týdny po prvním otevření tubu zlikvidujte.

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST

10 g

6. JINÉ

Uchovávejte v chladničce.

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Hyftor 2 mg/g gel sirolimus

Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Hyftor a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Hyftor používat
3. Jak se přípravek Hyftor používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Hyftor uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Hyftor a k čemu se používá

Přípravek Hyftor obsahuje léčivou látku sirolimus, což je lék, který snižuje aktivitu imunitního systému.

U pacientů s komplexem tuberózní sklerózy je nadměrně aktivní protein mTOR, který reguluje imunitní systém. Přípravek Hyftor blokuje aktivitu proteinu mTOR, čímž reguluje růst buněk a snižuje počet nebo velikost angiofibromů.

Hyftor je léčivý přípravek používaný k léčbě dospělých a dětí od 6 let s angiofibromem v obličeji, který je důsledkem komplexu tuberózní sklerózy. Komplex tuberózní sklerózy je vzácné genetické onemocnění, které způsobuje růst nezhoubných nádorů v různých orgánech v těle, včetně mozku a kůže. Toto onemocnění způsobuje u mnoha pacientů angiofibromy obličeje, což jsou nezhoubné léze (výrůstky) na kůži a sliznicích (vlhké povrchové části těla, např. sliznice úst) v obličeji.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Hyftor používat

Nepoužívejte přípravek Hyftor, jestliže jste alergický(á) na sirolimus nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Hyftor se poraďte se svým lékařem, pokud máte:

- oslabený imunitní systém,
- významně sníženou funkci jater.

Vyvarujte se kontaktu přípravku Hyftor s očima, sliznicí úst a nosu nebo s ranami. Tento přípravek se také nemá používat na kůži, která je podrážděná, infikovaná nebo jinak poškozená.

V případě náhodného kontaktu se doporučuje gel bez prodlení smýt.

Kůži ošetřenou přípravkem Hyftor nevystavujte přímému slunečnímu světlu, protože může způsobit nežádoucí účinky na kůži. To platí pro přirozené i umělé sluneční světlo (např. v soláriu). Lékař Vám doporučí vhodnou ochranu před sluncem, například používání opalovacího krému a oděvu

zakrývajícího kůži nebo nošení pokrývky hlavy.

Děti

Přípravek Hyftor se nedoporučuje používat u dětí mladších 6 let, protože tento přípravek nebyl u této věkové skupiny dostatečně zkoumán.

Další léčivé přípravky a přípravek Hyftor

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Na oblast kůže ošetřenou přípravkem Hyftor nenanášejte žádné jiné léčivé přípravky.

Těhotenství a kojení

Používání přípravku Hyftor se během těhotenství nedoporučuje, pokud lékař nepovažuje přínos léčby za větší než rizika. Údaje o používání přípravku Hyftor u těhotných žen nejsou k dispozici.

Ženy v plodném věku musí během léčby přípravkem Hyftor používat účinnou antikoncepci.

Není známo, zda se sirolimus po léčbě přípravkem Hyftor vylučuje do lidského mateřského mléka. Vy a Váš lékař musíte na základě posouzení prospěšnosti kojení pro Vaše dítě a prospěšnosti léčby pro Vás rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit léčbu přípravkem Hyftor.

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Tento léčivý přípravek nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Přípravek Hyftor obsahuje alkohol

Tento léčivý přípravek obsahuje 458 mg alkoholu (ethanolu) v jednom gramu. Alkohol může na porušené pokožce způsobit pocit pálení.

3. Jak se přípravek Hyftor používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka

Lékař nebo lékárník Vám ukáže, kolik gelu máte používat.

Na lézi o velikosti přibližně 7krát 7 cm (50 cm²) se doporučuje nanášet dvakrát denně proužek gelu o délce 0,5 cm.

Maximální doporučená dávka aplikovaná na obličej je následující:

- děti od 6 do 11 let: proužek gelu o délce nejvýše 1 cm dvakrát denně
- dospělí a děti od 12 let: proužek gelu o délce nejvýše 1,25 cm dvakrát denně

Jak aplikovat gel

Naneste na postiženou plochu kůže dvakrát denně (ráno a večer) tenkou vrstvu přípravku Hyftor a jemně jej vmasírujte. Aplikace se má provádět jednou ráno a jednou večer před spaním. Přípravek používejte jen na plochy kůže postižené angiofibromem. Po aplikaci přípravku Hyftor postižené plochy kůže nezakrývejte.

Před použitím gelu a bezprostředně po něm si pečlivě umyjte ruce, abyste zabránili jeho neúmyslnému rozetření nebo požití.

Trvání léčby

Lékař Vám řekne, jak dlouho máte přípravek Hyftor používat.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Hyftor, než jste měl(a)

Přípravek Hyftor se aplikuje na kůži a jeho absorpce do těla je minimální. Předávkování je proto velmi nepravděpodobné.

Pokud na lézi nanese příliš mnoho gelu, pečlivě setřete přebytečný gel papírovým ubrouskem a vyhoďte jej.

Jestliže jste Vy nebo někdo jiný náhodně požil(a) gel, poraďte se okamžitě se svým lékařem.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Hyftor

Pokud zapomenete použít léčivý přípravek ráno, aplikujte gel, jakmile si vzpomenete, bezprostředně před večerním jídlem téhož dne. Po večerním jídle aplikujte přípravek Hyftor pouze před spaním v daný den. Pokud zapomenete použít léčivý přípravek před spaním, tuto dávku vynechejte.

Nenanášejte více gelu, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Hyftor

Lékař Vám řekne, jak dlouho máte přípravek Hyftor používat a kdy můžete léčbu ukončit.

Nepřestávejte přípravek používat, aniž byste se předtím poradil(a) se svým lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- Suchá kůže
- Svědící kůže
- Akné
- Podráždění v místě aplikace, např. zarudnutí, pálení, píchání, otok a/nebo necitlivost

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10)

- Krvácení v místě aplikace
- Abnormální pocit, mimo jiné v místě aplikace, např. necitlivost, píchání, brnění a svědění
- Otok v místě aplikace
- Ekzém charakterizovaný změnami, k nimž dochází, když je kůže abnormálně suchá, zarudlá, svědivá a popraskaná
- Kožní cysta (cysta obsahující pevnou tkáň nebo jiné struktury, jako např. vlasy)
- Vyrážka, svědící vyrážka
- Olupování kůže
- Podráždění kůže
- Zarudnutí
- Krvácení kůže
- Dermatitida (zánět kůže), včetně kontaktní dermatitidy (zánět kůže po kontaktu s léčivým přípravkem), akneiformní dermatitida (zánět kůže s malými hrbolky podobnými akné), seboroická dermatitida (kožní onemocnění postihující hlavu, projevující se šupinatou a červenou kůží), solární dermatitida (zánět kůže po vystavení slunečnímu záření)
- Suchá, tvrdá a šupinatá kůže
- Kopřivka
- Uzlíky
- Furunkl (nežít)
- Tinea versicolor (plísňová infekce kůže)

- Zánět sliznice v ústech
- Zvýšená citlivost na světlo
- Zarudnutí očního víčka
- Zarudnutí oka
- Podráždění oka
- Zánět spojivek (zarudnutí a nepříjemné pocity v oku)
- Zánět vlasových folikulů
- Pocity jako necitlivost, brnění a píchání
- Nepříjemné pocity v oblasti nosu

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Hyftor uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku a na krabičce za EXP.

Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Uchovávejte v původní tubě, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Chraňte před ohněm.

Tabu a veškerý zbývající gel 4 týdny po otevření vyhod'te.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Hyftor obsahuje

- Léčivou látkou je sirolimus. Jeden gram gelu obsahuje 2 mg sirolimu.
- Dalšími složkami jsou karbomer, bezvodý ethanol, trolamin a čišťená voda (viz bod 2, „Přípravek Hyftor obsahuje alkohol“).

Jak přípravek Hyftor vypadá a co obsahuje toto balení

Hyftor je průhledný bezbarvý gel. Dodává se v hliníkové tubě, která obsahuje 10 g gelu.

Velikost balení: 1 tuba

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

MSK Pharmalogistic GmbH
Donnersbergstraße 4
64646 Heppenheim

Německo

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.