

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Hyftor 2 mg/g gel

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver gram gel indeholder 2 mg sirolimus.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver gram gel indeholder 458 mg ethanol.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Gel

Farveløs, gennemsigtig gel.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Hyftor er indiceret til behandlingen af facialt angioødem forbundet med tuberøs sklerose-kompleks hos voksne og pædiatriske patienter i alderen 6 år og ældre.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Dette lægemiddel skal påføres det berørte område to gange dagligt (om morgenen og ved sengetid). Påføringen skal begrænses til hudområder med angiofibrom.

En dosis på 125 mg gel (eller 0,5 cm gel, svarende til 0,25 mg sirolimus) skal administreres pr. 50 cm² læsion i ansigtet.

Den maksimale anbefalede daglige dosis i ansigtet er:

- Patienter i alderen 6-11 år skal påføre op til 600 mg gel (1,2 mg sirolimus), svarende til ca. 2 cm gelstreng dagligt.
- Patienter i alderen ≥ 12 år skal påføre op til 800 mg gel (1,6 mg sirolimus), svarende til ca. 2,5 cm gelstreng dagligt.

Dosis skal fordeles ligeligt for to administrationer.

Glemt dosis

Hvis den første dosis blev glemt om morgenen, skal påføringen ske straks efter der kommer i tanker om det, forudsat at dette var før aftensmaden samme dag. Ellers er det kun påføringen om aftenen, der skal administreres den pågældende dag. Hvis påføringen om aftenen blev glemt, skal den ikke tages på et senere tidspunkt.

Særlige populationer

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter (≥ 65 år) (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Der er ikke udført formelle studier hos patienter med nedsat nyrefunktion. Det er dog ikke nødvendigt med en dosisjustering hos denne population, da den systemiske eksponering for sirolimus er lav hos personer, der bruger Hyftor.

Nedsat leverfunktion

Der er ikke udført formelle studier hos patienter med nedsat leverfunktion. Det er dog ikke nødvendigt med en dosisjustering hos denne population, da den systemiske eksponering for sirolimus er lav hos personer, der bruger Hyftor (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Doseringen er den samme hos voksne og børn i alderen 12 år og ældre (op til i alt 800 mg gel dagligt). Den maksimale dosis for patienter i alderen 6-11 år er i alt 600 mg administreret gel dagligt. Hyftors sikkerhed og virkning hos børn under 6 år er ikke klarlagt. De foreliggende data er vist i pkt. 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Administration

Kun til kutan anvendelse.

Påføringen bør begrænses til områder med faciale angiofibromlæsioner (se pkt. 4.4.).

Et tyndt lag gel skal administreres til den berørte hud og gnides forsigtigt ind.

Påføringsstedet må ikke okkluderes.

Gelen bør ikke påføres omkring øjnene og på øjenlågene (se pkt. 4.4).

Hvis der ikke opstår behandlingsvirkning, skal administration med Hyftor seponeres efter 12 uger.

Hænderne skal vaskes omhyggeligt før og efter administration af gelen for at sikre, at der ikke er gel tilbage på hænderne, der utilsigtet kan indtages eller udløse eksponering for sirolimus fra andre dele af kroppen eller andre personer.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Immunundertrykte patienter

Selvom den systemiske eksponering er meget lavere efter topisk behandling med Hyftor end efter systemisk behandling med sirolimus, bør gelen ikke anvendes til immunkompromitterede voksne og børn som en sikkerhedsforanstaltning.

Slimhinder og beskadiget hud

Hyftor bør ikke anvendes på sår, irriteret hud eller hud med en klinisk bekræftet infektionsdiagnose samt hos patienter med kendte hudbarrieredefekter.

Kontakt med øjne eller slimhinder (mund, næse) bør undgås. Gelen bør derfor ikke påføres omkring øjnene og på øjenlågene.

Lysfølsomhed

Der er observeret lysfølsomhedsreaktioner hos patienter behandlet med Hyftor (se pkt. 4.8 og 5.3). Derfor skal patienter undgå eksponering for naturligt eller kunstigt sollys i behandlingsperioden. Læger bør rådgive patienterne om passende solbeskyttelsesmetoder, såsom at minimere tilbragt tid i solen, brug af et solbeskyttelsesmiddel og tildækning af huden med passende tøj og/eller hovedbeklædning.

Hudcancer

Der er observeret hudcancer efter langvarig behandling med oral sirolimus i non-kliniske studier (se pkt. 5.3) og hos patienter, der behandles systemisk for immunundertrykkelse. Selvom den systemiske eksponering er meget lavere under behandling med sirolimus gel end med systemisk administreret sirolimus, bør patienter minimere eller undgå udsættelse for naturligt eller kunstigt sollys under behandlingen, ved hjælp af de samme foranstaltninger som nævnt ovenfor, for at forhindre lysfølsomhed.

Lymfoproliferative sygdomme

Der er blevet rapporteret lymfoproliferative sygdomme sekundært til kronisk systemisk brug af immunsuppressiva hos patienter.

Svært nedsat leverfunktion

Sirolimus metaboliseres i leveren, og blodkoncentrationerne er lave efter topisk administration. Som en sikkerhedsforanstaltning hos patienter med svært nedsat leverfunktion bør behandlingen seponeres, hvis der observeres potentielle systemiske bivirkninger.

Hyperlipidæmi

Der er observeret forhøjede serumniveauer af kolesterol eller triglycerider under behandling med sirolimus, især efter oral administration. Patienter med fastslået hyperlipidæmi bør regelmæssigt overvåges for lipidniveauer i blodet under behandling med sirolimus gel.

Hjælpstoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Ethanol

Dette lægemiddel indeholder 458 mg ethanol i hvert gram. Dette kan forårsage en brændende fornemmelse på skadet hud.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier.

Sirolimus metaboliseres i udstrakt grad af CYP3A4-isoenzymet, og det er et substrat for *multidrug-effluxpumpen* P-glycoprotein (P-gp). Derudover har sirolimus vist sig at hæmme humant mikrosomalt heptatisk cytokrom P450 CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP3A4/5 *in vitro*. Set i lyset af den lave systemiske eksponering efter topikal administration forventes det ikke, at der vil forekomme klinisk relevante interaktioner, men Hyftor bør anvendes med forsigtighed hos patienter, der tager de relevante lægemidler samtidigt. Potentielle bivirkninger bør overvåges, og hvis de observeres, bør behandlingen afbrydes.

Bortset fra solcreme bør der ikke anvendes andre topiske behandlinger på de faciale angiofibromlæsioner, mens behandlingen pågår.

Vaccination

Under behandling med Hyftor kan vaccinationer være mindre effektive. Vaccination med levende vacciner bør undgås under behandlingen.

Oral kontraception

Der er ikke udført interaktionsstudier med Hyftor og oral kontraception. Lav systemisk eksponering for sirolimus under topikal behandling med Hyftor gør farmakokinetiske lægemiddelinteraktioner usandsynlige. Muligheden for ændringer i farmakokinetikken, der kan påvirke virkningen af den orale kontraception under langvarig behandling med Hyftor, kan ikke helt udelukkes. Af denne årsag bør patienter rådes til at anvende ikke-hormonel kontraception under behandlingen.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af Hyftor til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet efter systemisk administration (se pkt. 5.3). Hyftor bør ikke anvendes under graviditeten, medmindre kvindens kliniske tilstand kræver behandling med sirolimus.

Amning

De tilgængelige farmakodynamiske data fra rotter har vist udskillelse af systemisk administreret sirolimus i mælk. Det er ukendt, om sirolimus udskilles i human mælk, selvom kliniske data har vist, at den systemiske eksponering er lav efter administration af Hyftor.

Det skal besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med Hyftor seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Forringedede sædparametre er blevet observeret blandt nogle patienter, der behandles systemisk med sirolimus. Disse virkninger var reversible ved seponering af systemisk sirolimusbehandling i de fleste tilfælde.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Hyftor påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

De mest almindeligt rapporterede bivirkninger var hændelser med hudirritation, herunder irritation på applikationsstedet (34,7 %), tør hud (33,7 %), akne (19,4 %) og pruritus (11,2 %). Disse hændelser var generelt lette eller moderate i intensitet, ikke- alvorlige og førte ikke til seponering af behandlingen.

Bivirkninger opstillet i tabelform

Bivirkninger rapporteret fra de kliniske studier er opstillet i tabel 1 pr. systemorganklasse og hyppighed ved brug af følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjældent ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), meget sjældent ($< 1/10\ 000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt hyppighedsgruppering er bivirkningerne opstillet efter hvor alvorlige de er. De mest alvorlige bivirkninger er anført først.

Tabel 1: Bivirkninger

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig
Infektioner og parasitære sygdomme		Konjunktivitis, Follikulitis, Furunkel, Tinea versicolour
Øjne		Øjenirritation, Erytem af øjenlåg, Okulær hyperæmi
Luftveje, thorax og mediastinum		Næseubehag
Mave-tarm-kanalen		Stomatitis
Hud og subkutane væv	Tør hud, Pruritus, Akne,	Asteatose, Dermatitis, Kontaktdermatitis, Dermatitis acneiform, Dermal cyste, Eksem, Papel, Lysfølsomhedsreaktion, Pruritisk udslæt, Seboroisk dermatitis, Soldermatitis, Urticaria, Xeroderma, Erytem, Udslæt, Hudeksfoliation, Hudirritation, Hudblødning
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Irritation på applikationsstedet	Blødning på applikationsstedet, Paræstesi på applikationsstedet, Hævelse på applikationsstedet
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer		Hudafskrabning

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Irritation på applikationsstedet

Irritation på applikationsstedet af let eller moderat intensitet forekom hos 34,7 % af de patienter, der blev behandlet med sirolimus gel i kliniske studier. Irritation på applikationsstedet krævede ikke seponering af behandlingen med lægemidlet.

Tør hud

Tør hud af let eller moderat intensitet forekom hos 33,7 % af de patienter, der blev behandlet med sirolimus gel i kliniske studier. Tør hud krævede ikke seponering af behandlingen med lægemidlet.

Akne

Akne blev rapporteret hos 19,4 % af patienterne generelt behandlet med sirolimus gel i kliniske studier. Akne var af let eller moderat intensitet. Ingen alvorlig akne blev rapporteret. Akne/dermatitis acneiform krævede ikke seponering af behandlingen med lægemidlet.

Pruritus

Kløe af let eller moderat intensitet forekom hos 11,2 % af de patienter, der blev behandlet med sirolimus gel i kliniske studier. Pruritus krævede ikke seponering af behandlingen med lægemidlet.

Pædiatrisk population

I klinisk udvikling sås ingen forskel i sikkerheden mellem pædiatriske patienter i alderen 6 år og ældre og voksne patienter inkluderet i et fase III-studie, herunder 27 patienter ≤ 18 år (Hyftor: n = 13) og et langtidsstudie med 50 patienter ≤ 18 år (Hyftor: alle).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Hvis lægemidlet indtages ved et uheld, kan generelle støtteforanstaltninger være hensigtsmæssige. På grund af den ringe vandopløselighed og høje erythrocyt- og plasmaproteinbinding vil sirolimus ikke kunne dialyseres i væsentlig grad.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunsuppressiva, selektive immunsuppressiva, ATC-kode: Endnu ikke tildelt

Virkningsmekanisme

Den præcise virkningsmekanisme for sirolimus til behandling af angiofibrom i det tuberøse sklerosekompleks er ikke nøjagtigt kendt.

Generelt hæmmer sirolimus aktiveringen af mTOR, som er en serin/treonin-proteinkinase, der tilhører den fosfatidylinositol-3-kinase (PI3K)-relaterede kinasefamilie og regulerer cellemetabolisme, vækst og proliferation. I celler binder sirolimus til immunofilinet, FK-bindende protein-12 (FKBP-12), for at danne et immunundertrykkende kompleks. Dette kompleks binder til og hæmmer aktiveringen af mTOR.

Klinisk virkning og sikkerhed

Sirolimus gel blev evalueret i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase III-studie (NPC-12G-1).

I dette studie var de patienter, der indgik, i alderen ≥ 6 år med diagnosen tuberøse sklerosekompleks med ≥ 3 faciale, røde angiofibrom (AF)-læsioner ≥ 2 mm i diameter, og som ikke havde fået tidligere laserbehandling eller operation. Patienter med kliniske fund såsom erosion, mavesår og erosion eller omkring angiofibrom-læsionen, som kan påvirke vurderingen af sikkerhed eller virkning, blev udelukket.

Sirolimus gel (eller matchende placebo) blev anvendt på faciale AF-læsioner to gange dagligt i 12 uger med en gelmængde Hyftor på 125 mg (svarende til 0,25 mg sirolimus) pr. 50 cm² berørt hudområde. Ingen andre lægemidler med en forventet behandlingsvirkning på AF forbundet med tuberøse sklerosekompleks var tilladt.

I alt 62 patienter blev inkluderet (30 i sirolimus gel-gruppen og 32 i placebogruppen). Gennemsnitsalderen var 21,6 år i sirolimus gel-gruppen og 23,3 år i placebogruppen, og pædiatriske patienter tegnede sig for 44 % af den samlede studiepopulation.

Resultaterne af studiet viste en statistisk signifikant stigning i sammensat AF-forbedring (defineret som samtidig forbedring i AF-størrelse og AF-rødme) efter 12 ugers behandling med sirolimus gel, sammenlignet med placebo-behandling, baseret på en uafhængig bedømmelseskomité (*independent review committee*, IRC) vurdering. Responderraten, defineret som patienter med forbedring eller markant forbedring, var 60 % med sirolimus gel *versus* 0 % med placebo (se tabel 2).

Tabel 2: Virkningsresultater i studie NPC-12G-1: sammensat AF forbedring ifølge IRC ved uge 12

	Sirolimus gel	Placebo
Patienter, n (%)	30 (100,0)	32 (100,0)
Markant forbedret	5 (16,7)	0
Forbedret	13 (43,3)	0
Let forbedret	11 (36,7)	5 (15,6)
Uændret	1 (3,3)	26 (81,3)
Let forværret	0	0
Forværret	0	0
Ikke evalueret	0	1 (3,1)
p-værdi (Wilcoxon <i>rank sum test</i>)	< 0,001	

Ændringer i AF-størrelse ved uge 12 sammenlignet med *baseline* blev markant forbedret eller forbedret i 60 % (95 % konfidensinterval (CI): 41 %-77 %) af patienterne, der fik sirolimus gel *vs.* 3 % (95 % CI: 0 %-11 %) af patienterne, der fik placebo. Ændring i AF-rødme ved uge 12 sammenlignet med *baseline* (ifølge IRC) blev markant forbedret eller forbedret hos 40 % (95 % CI: 23 %-59 %) af patienterne, der fik sirolimus gel *vs.* 0 % (95 % CI: 0 %-11 %) af patienterne, der fik placebo. Tabel 3 opsummerer virkningen i forskellige aldersgrupper.

Tabel 3: Virkningsresultater i studie NPC-12G-1: sammensat AF-forbedring ifølge IRC ved uge 12, stratificeret efter alder. De fremlagte data indikerede resultatet ”markant forbedret” og ”forbedret”.

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

* Wilcoxon 2-sample test

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

I fase III-studiet med patienter behandlet for angiofibrom havde 70 % af patienterne målbare plasmakoncentrationer af sirolimus efter 12 ugers behandling (interval 0,11-0,50 ng/ml). Der blev taget blodprøver i det 52-ugers langtidsstudie på prædefinerede tidspunkter, og den maksimale sirolimuskoncentration, der til enhver tid blev målt hos voksne patienter, var 3,27 ng/ml, og den maksimale sirolimuskoncentration, der til enhver tid blev målt hos pædiatriske patienter, var 1,80 ng/ml.

Fordeling

For systemisk administreret sirolimus var terminalhalveringstiden hos stabile nyretransplanterede patienter efter flere orale doser 62 ± 16 timer. Forholdet mellem blod og plasma på 36 indikerer, at sirolimus i vid udstrækning opdeles i dannede blodelementer.

Biotransformation

Sirolimus er et substrat for både cytokrom CYP3A4 og P-gp. Sirolimus metaboliseres i udstrakt grad ved O-demetylering og/eller hydroxylering. Der kan identificeret syv primære metabolitter, herunder hydroxyl, demethyl og hydroxydemethyl, i fuldblod. Sirolimus er den primære komponenten i humant fuldblod, og bidrager til mere end 90 % af den immunundertrykkende aktivitet.

Elimination

Udskillelsen af sirolimus finder primært sted via leveren/fæces. Efter en enkelt oral dosis af [¹⁴C]-sirolimus hos raske frivillige blev den største mængde (91,1 %) radioaktivitet genvundet fra fæces, og kun en mindre mængde (2,2 %) blev udskilt i urinen.

Særlige populationer

Ældre

Der foreligger ingen farmakokinetiske data efter administration af sirolimus gel til patienter på 65 år og derover, da studier udført med sirolimus gel ikke omfattede patienter i denne alder (se pkt. 4.2).

Nedsat nyrefunktion

Farmakokinetiske data fra patienter med nedsat nyrefunktion er ikke tilgængelige.

Nedsat leverfunktion

Farmakokinetiske data fra patienter med nedsat leverfunktion er ikke tilgængelige.

Pædiatrisk population

Beskrivende statistikker over blodkoncentrationer af sirolimus afdækkede ingen relevante forskelle i prøver efter-dosering, taget efter 4 og 12 ugers behandling, mellem voksne og pædiatriske patienter i alderen 6-11 år og 12-17 år.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Toksicitet efter gentagne doser og lokal tolerance

Hos cynomolgusaber, der blev behandlet to gange dagligt med 2 mg/g og 8 mg/g sirolimusgel i 9 måneder, blev der observeret følgende toksiske virkninger hos en han med 8 mg/g gel og hos en hun med 2 mg/g gel ved eksponeringsniveauer svarende til kliniske eksponeringsniveauer efter systemisk administration af sirolimus og med mulig relevans for klinisk anvendelse: tyflitis, kolitis og rektitis, vakuolation af det renale proksimale tubulære epitel, udvidelse af distale tubuli og opsamlingskanaler, forstørrelse af binyrekirtlerne og hypertrofi/eosinofili af *zona fasciculata*, hypocellularitet i knoglemarven, atrofi af thymus, lymfeknuder og miltens hvide pulpa, acinær atrofi af den eksokrine bugspytkirtel og submandibulære kirtel.

Efter systemisk behandling med sirolimus blev der observeret vakuolation af celler i de Langerhanske øer, tubulær degeneration i testiklerne, ulcus i mave-tarm-kanalen, knoglebrud og hudhærdning, hæmatopoiese og fosfolipidose i lungerne.

Der blev observeret lysfølsomhedslignende reaktioner i lokale tolerancestudier hos marsvin.

Mutagenicitet

Sirolimus var ikke mutagent i *in vitro* bakterielle *revers* mutationsanalyser, kromosomale aberrationsanalyser i ovarieceller fra kinesiske hamstre, *forward* mutationsanalyser i

muselymfomceller, eller *in vivo* mikronukleusanalyser hos mus.

Karcinogenicitet

Langtidskarcinogenicitetsstudier udført hos mus og rotter ved hjælp af systemisk administration af sirolimus viste øgede forekomster af lymfomer (han- og hunmus), hepatocellulært adenom og karcinom (hanmus) og granulocytisk leukæmi (hunmus). Kroniske ulcerative hudlæsioner var øget hos mus. Ændringerne kan være relateret til kronisk immunundertrykkelse. Der blev bemærket testikulære interstitielle celleadenomer hos rotter.

En to-trins hudkarcinogenese-bioanalyse hos mus viste ingen udvikling af hudmasse efter behandling med 2 mg/g eller 8 mg/g sirolimusgel, hvilket indikerer, at sirolimusgel ikke fremmer hudkarcinogenese ved administration efter dimethylbenz[a]anthracen (DMBA) er påbegyndt.

Reproduktionstoksicitet

I reproduktionstoksicitetsstudier med systemisk administration af sirolimus blev der observeret nedsat fertilitet hos hanrotter. Delvist reversible reduktioner i antallet af sædceller blev rapporteret i et 13-ugers rottestudie. Nedsat testikelvægt og/eller histologiske læsioner (f.eks. tubulær atrofi og tubulære kæmpeceller) blev observeret hos rotter og i et studie med aber. Hos rotter forårsagede sirolimus embryo/føtotoksicitet, der viste sig som mortalitet og nedsat fostervægt (med tilhørende forsinkelser i skeletossifikation).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Carbomer
Ethanol, vandfri
Trolamin
Renset vand

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

15 måneder

Opbevaringstid efter første anbrud: 4 uger.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Holdes væk fra åben ild.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Aluminiumstube med en lukning af højdensitets polyethylen.

Pakningsstørrelse: 1 tube indeholdende 10 g gel.

6.6 Regler for bortskaffelse

Alle resterende lægemidler samt de materialer, der anvendes til administration heraf, skal destrueres i overensstemmelse med den procedure, der gælder for cytotoxiske stoffer, og i overensstemmelse med gældende lovgivning om bortskaffelse af farligt affald.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/23/1723/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

MSK Pharmalogistic GmbH
Donnersbergstraße 4
64646 Heppenheim
Tyskland

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside. <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Hyftor 2 mg/g gel
sirolimus

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Hver gram gel indeholder 2 mg sirolimus.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpestoffer: Carbomer, ethanol, vandfrit, trolamin og rensset vand.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Gel
10 g

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Kun til kutan anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

Tube bortskaffes 4 uger efter første anbrud.

Anbrudsdato:
Bortskaffelsesdato:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.
Holdes væk fra åben ild.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/23/1723/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Hyftor

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

TUBE

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Hyftor 2 mg/g gel
sirolimus
Kun til kutan anvendelse.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

EXP

Tube bortskaftes 4 uger efter første anbrud.

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT

10 g

6. ANDET

Opbevares i køleskab

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Hyftor 2 mg/g gel sirolimus

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du bruger Hyftor
3. Sådan skal du bruge Hyftor
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hyftor indeholder det aktive stof sirolimus, som er et lægemiddel, der nedsætter aktiviteten af immunsystemet.

Hos patienter med tuberøs sklerosekompleks er et protein, der regulerer immunsystemet, m-TOR, overaktivt. Ved at blokere aktiviteten af m-TOR regulerer Hyftor cellevæksten og reducerer antallet eller størrelsen af angiofibromer.

Hyftor er et lægemiddel, der anvendes til behandling af voksne og børn fra 6 år med angiofibrom i ansigtet som følge af tuberøs sklerosekompleks. Tuberøs sklerosekompleks er en sjælden genetisk sygdom, der får svulster uden kræft til at vokse i forskellige organer i kroppen, herunder hjernen og huden. Sygdommen forårsager faciale angiofibromer, læsioner (vækst) uden kræft i huden og slimhinderne (fugtige kropsoverflader, såsom mundslimhinden) i ansigtet hos mange patienter.

2. Det skal du vide, før du bruger Hyftor

Brug ikke Hyftor, hvis du er allergisk over for sirolimus eller et af de øvrige indholdsstoffer i Hyftor (angivet i punkt 6)

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du bruger Hyftor, hvis du har:

- et svækket immunsystem
- svært nedsat leverfunktion

Undgå, at Hyftor får kontakte med øjnene, slimhinden i mund og næse, eller sår. Det må heller ikke anvendes på irriteret hud eller hud, der er inficeret eller på anden måde beskadiget.

I tilfælde af kontakt ved et uheld anbefales det straks at vaske gelen af.

Undgå at udsætte hud behandlet med Hyftor for direkte sollys, da det kan forårsage bivirkninger på huden. Dette omfatter både naturlig og kunstig sol (f.eks. solarium). Lægen vil rådgive dig om passende solbeskyttelse, som brugen af solfaktor og tøj til at dække huden eller hovedbeklædning.

Børn

Hyftor bør ikke gives til børn under 6 år, da præparatet ikke er blevet tilstrækkeligt undersøgt til denne aldersgruppe.

Brug af andre lægemidler sammen med Hyftor

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler.

Påfør ikke andre lægemidler til det hudområde, der bliver behandlet med Hyftor.

Graviditet og amning

Hyftor bør ikke anvendes under graviditeten, medmindre din læge mener, at fordelene ved behandlingen opvejer risici. Der er ingen information om anvendelsen af Hyftor til gravide kvinder. Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker prævention under behandlingen med Hyftor.

Det er ukendt, om sirolimus udskilles i human mælk efter behandling med Hyftor. Du skal sammen med lægen beslutte, om amning eller behandling med Hyftor skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for dig.

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du bruger dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Dette lægemiddel forventes ikke at påvirke din evne til at føre køretøj eller betjene maskiner.

Hyftor indeholder alkohol

Dette lægemiddel indeholder 458 mg alkohol (ethanol) pr. gram. Det kan forårsage en brændende fornemmelse på skadet hud.

3. Sådan skal du bruge Hyftor

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Den anbefalede dosis er

Din læge eller apotekspersonalet vil fortælle dig, hvor meget gel du skal bruge.

Ca. 0,5 cm gelstreng to gange dagligt anbefales for en læsion på omkring 7 gange 7 cm (50 cm²).

Den maksimale anbefalede dosis i ansigtet er:

- børn i alderen 6 til 11 år: ikke over 1 cm gelstreng to gange dagligt
- voksne og børn fra 12 år: ikke over 1,25 cm gelstreng to gange dagligt

Sådan påføres gelen

Et tyndt lag Hyftor påføres to gange dagligt (morgen og aften) til det berørte hudområde og gnid forsigtigt ind. Gelen skal påføres én gang om morgenen og én gang om aftenen inden sengetid. Begræns brugen af gelen til hudområder berørt af angiofibrom. Det berørte hudområde må ikke tildækkes efter applikation af Hyftor.

Vask hænderne grundigt inden og umiddelbart efter du bruger gelen, for at undgå utilsigtet spredning og indtagelse.

Behandlingsvarighed

Din læge vil fortælle dig, hvor længe du skal bruge Hyftor.

Hvis du har brugt for meget Hyftor

Hyftor påføres på huden og absorptionen i kroppen er minimal. Det gør en overdosering meget usandsynlig.

Hvis du påfører for meget gel på en læsion, skal du forsigtigt tørre overskydende gel af med en papirserviet og smide den væk.

Hvis du eller andre ved et uheld sluger noget gel, skal du straks kontakte din læge.

Hvis du har glemt at bruge Hyftor

Hvis du har glemt at bruge lægemidlet om morgenen, kan du stadig påføre gelen så snart du husker på det, umiddelbart før dit aftensmåltid samme dag. Efter dit aftensmåltid må du kun administrere Hyftor ved sengetid den dag. Hvis du har glemt at bruge lægemidlet ved sengetid, skal du springe den dosis over. Du må ikke påføre mere gel som erstatning for en glemt dosis.

Hvis du holder op med at bruge Hyftor

Din læge vil fortælle dig, hvor længe du skal bruge Hyftor, og hvornår du kan holde op med behandlingen. Du må ikke holde op med at bruge det uden at kontakte din læge.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- tør hud
- kløende hud
- akne
- irritation på applikationsstedet, såsom rødme, brændende eller stikkende fornemmelse, kløe, hævelse og/eller følelsesløshed

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- blødning på applikationsstedet
- unormal fornemmelse, herunder på applikationsstedet, såsom følelsesløshed, sovende fornemmelse, prikken, stikken og kløe
- hævelse på applikationsstedet
- eksem karakteriseret ved ændringer, der opstår, når huden bliver unormalt tør, rød, kløende og revnet
- dermal cyste (en cyste, der indeholder fast væv eller strukturer, såsom hår)
- udslæt, kløende udslæt
- hudafskalning
- hudirritation
- rødme
- hudblødning
- dermatitis (betændelse i huden), herunder kontaktdermatitis (betændelse i huden efter kontakt med lægemidlet), acneiform dermatitis (betændelse i huden med små akne-lignende knopper), seborroisk dermatitis (hudtilstand, der påvirker hovedet med skællende og rød hud), soldermatitis (betændelse i huden efter udsættelse for sollys)
- tør, hård og skællende hud
- nældefeber
- knuder
- bylder
- tinea versicolour (en svampeinfektion i huden)
- betændelse i mundens slimhinde
- øget lysfølsomhed
- rødme af øjenlåg

- røde øjne
- øjenirritation
- øjenbetændelse (rødme og ubehag i øjet)
- betændelse af hårfollikler
- fornemmelser som følelsesløshed, sovende fornemmelse og prikken og stikken
- næseubehag

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og tuben efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Opbevares i den originale tube for at beskytte mod lys.

Holdes væk fra åben ild.

Bortskaf tuben og al resterende gel 4 uger efter anbrud.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Hyftor indeholder:

- Aktivt stof: sirolimus. Hver gram gel indeholder 2 mg sirolimus
- Øvrige indholdsstoffer: Carbomer, ethanol, vandfrit, trolamin og rensset vand (se pkt. 2 ”Hyftor indeholder alkohol”).

Udseende og pakningsstørrelser

Hyftor er en gennemsigtig, farveløs gel. Den leveres i en aluminiumstube indeholdende 10 g gel.

Pakningsstørrelse: 1 tube

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

MSK Pharmalogistic GmbH
Donnersbergstraße 4
64646 Heppenheim
Tyskland

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.