

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Hyftor 2 mg/g Gel

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jedes Gramm Gel enthält 2 mg Sirolimus.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jedes Gramm Gel enthält 458 mg Ethanol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Gel

Farbloses, durchsichtiges Gel.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hyftor wird angewendet zur Behandlung von mit tuberöser Sklerose assoziierten fazialen Angiofibromen bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 Jahren und älter.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Dieses Arzneimittel sollte zweimal täglich (morgens und vor dem Schlafengehen) auf die betroffene Stelle aufgetragen werden. Die Anwendung sollte auf Hautbereiche mit Angiofibromen beschränkt werden.

Pro 50 cm² Läsion im Gesicht sollte eine Dosis von 125 mg Gel (oder 0,5 cm Gel, entsprechend 0,25 mg Sirolimus) angewendet werden.

Die empfohlene maximale Tagesdosis im Gesicht beträgt:

- Patienten im Alter von 6-11 Jahren sollten bis zu 600 mg Gel (1,2 mg Sirolimus) anwenden, entsprechend ca. 2 cm Gelstrang pro Tag.
- Patienten im Alter von ≥ 12 Jahren sollten bis zu 800 mg Gel (1,6 mg Sirolimus) anwenden, entsprechend ca. 2,5 cm Gelstrang pro Tag.

Die Dosis sollte in zwei Anwendungen gleicher Menge geteilt werden.

Versäumte Dosis

Wurde die erste Dosis am Morgen versäumt, sollte die Anwendung sofort nach Feststellung des Versäumnisses nachgeholt werden, sofern dies vor dem Abendessen desselben Tages geschieht. Ansonsten sollte an diesem Tag nur die abendliche Anwendung erfolgen. Wenn die abendliche Anwendung versäumt wurde, sollte diese nicht zu einem späteren Zeitpunkt nachgeholt werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Es wurden keine formalen Studien an Patienten mit Nierenfunktionsstörungen durchgeführt. In dieser Patientenpopulation ist jedoch keine Dosisanpassung erforderlich, da die systemische Exposition gegenüber Sirolimus bei Personen, die Hyftor anwenden, gering ist.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Es wurden keine formalen Studien an Patienten mit Leberfunktionsstörungen durchgeführt. In dieser Patientenpopulation ist jedoch keine Dosisanpassung erforderlich, da die systemische Exposition gegenüber Sirolimus bei Personen, die Hyftor anwenden, gering ist (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Dosierung ist bei Erwachsenen und Kindern ab 12 Jahren gleich (bis zu einer Gesamtdosis von 800 mg Gel pro Tag).

Die maximale Dosis für Patienten in einem Alter von 6-11 Jahren beträgt insgesamt 600 mg Gel pro Tag.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Hyftor bei Kindern im Alter von unter 6 Jahren ist nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

Nur zur Anwendung auf der Haut.

Die Anwendung sollte auf Bereiche mit Angiofibromen im Gesicht beschränkt werden (siehe Abschnitt 4.4.).

Eine dünne Schicht des Gels sollte auf die betroffene Haut aufgetragen und leicht eingerieben werden. Die Applikationsstelle sollte nicht abgedeckt werden.

Das Gel sollte nicht um die Augen und auf den Augenlidern angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Falls sich kein Behandlungseffekt zeigt, sollte die Anwendung von Hyftor nach 12 Wochen abgebrochen werden.

Vor und nach der Anwendung des Gels sollten die Hände sorgfältig gewaschen werden, um sicherzustellen, dass kein Gel auf den Händen verbleibt, das versehentlich verschluckt werden oder eine Exposition gegenüber Sirolimus an einem anderen Körperteil oder bei anderen Personen auslösen könnte.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Immunsupprimierte Patienten

Obwohl die systemische Exposition nach einer topischen Behandlung mit Hyftor viel geringer ist als nach einer systemischen Behandlung mit Sirolimus, sollte das Gel bei immungeschwächten Erwachsenen und Kindern als Vorsichtsmaßnahme nicht angewendet werden.

Schleimhäute und geschädigte Haut

Hyftor sollte nicht auf Wunden, gereizter Haut oder Haut mit klinisch gesicherter Infektionserkrankung sowie bei Patienten mit bekannten Störungen der Hautbarrierefunktion angewendet werden.

Der Kontakt mit Augen oder Schleimhäuten (Mund, Nase) ist zu vermeiden. Daher sollte das Gel nicht um die Augen und auf den Augenlidern angewendet werden.

Photosensibilität

Bei Patienten, die mit Hyftor behandelt wurden, wurden Photosensibilitätsreaktionen beobachtet (siehe Abschnitte 4.8 und 5.3). Daher sollten die Patienten während der Behandlung natürliches oder künstliches Sonnenlicht meiden. Die Ärzte sollten die Patienten über geeignete Sonnenschutzmethoden beraten, wie die Minimierung der Aufenthaltsdauer in der Sonne, die Verwendung eines Sonnenschutzmittels und das Bedecken der Haut mit geeigneter Kleidung und/oder Kopfbedeckung.

Hautkrebs

Hautkrebs wurde nach Langzeitbehandlung mit oral verabreichtem Sirolimus in präklinischen Studien (siehe Abschnitt 5.3) und bei Patienten, die eine systemische immunsuppressive Therapie erhielten, beobachtet. Auch wenn die systemische Exposition während der Behandlung mit Sirolimus-Gel viel geringer ist als die bei systemisch verabreichtem Sirolimus, sollten die Patienten während der Therapie die Exposition gegenüber natürlichem oder künstlichem Sonnenlicht minimieren oder gänzlich vermeiden, indem sie die gleichen wie oben beschriebenen Maßnahmen zur Vermeidung einer Photosensibilität ergreifen.

Lymphoproliferative Erkrankungen

Bei Patienten wurden über lymphoproliferative Erkrankungen als Folge der chronischen systemischen Einnahme von Immunsuppressiva berichtet.

Schwere Leberfunktionsstörung

Sirolimus wird in der Leber verstoffwechselt; die Konzentrationen im Blut sind nach topischer Anwendung gering. Als Vorsichtsmaßnahme sollte bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung die Behandlung abgebrochen werden, wenn mögliche systemische Nebenwirkungen beobachtet werden.

Hyperlipidämie

Erhöhte Serumspiegel von Cholesterin oder Triglyceriden wurden während der Behandlung mit Sirolimus, insbesondere nach oraler Gabe, beobachtet. Bei Patienten mit nachgewiesener Hyperlipidämie sollten die Blutfettwerte während der Behandlung mit Sirolimus-Gel regelmäßig kontrolliert werden.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Ethanol

Dieses Arzneimittel enthält 458 mg Ethanol pro Gramm. Bei geschädigter Haut kann es ein brennendes Gefühl hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Sirolimus wird weitgehend durch das Isoenzym CYP3A4 metabolisiert und ist ein Substrat des Multidrug-Effluxtransporters P-Glykoprotein (P-gp). Darüber hinaus hat sich gezeigt, dass Sirolimus *in vitro* die mikrosomalen Cytochrome P450 CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 und CYP3A4/5 der menschlichen Leber hemmt. Angesichts der geringen systemischen Exposition nach topischer Verabreichung ist nicht zu erwarten, dass klinisch relevante Wechselwirkungen auftreten; bei Patienten, die entsprechende Begleitmedikamente einnehmen, sollte Hyftor allerdings mit Vorsicht angewendet werden. Mögliche unerwünschte Wirkungen sind zu überwachen, und im Falle eines Auftretens sollte die Behandlung unterbrochen werden.

Mit Ausnahme von Sonnenschutzmitteln sollten während der Behandlung keine anderen topischen Behandlungen auf den Läsionen im Gesicht angewendet werden.

Impfung

Während der Behandlung mit Hyftor kann eine Impfung weniger wirksam sein. Die Anwendung von Lebendimpfstoffen sollte während der Behandlung vermieden werden.

Orale Kontrazeptiva

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Hyftor und oralen Kontrazeptiva durchgeführt. Aufgrund der geringen systemischen Exposition gegenüber Sirolimus während der topischen Behandlung mit Hyftor ist das Auftreten pharmakokinetischer Wechselwirkungen unwahrscheinlich. Die Möglichkeit von Veränderungen in der Pharmakokinetik, die die Wirksamkeit des oralen Kontrazeptivums während einer Langzeitbehandlung mit Hyftor beeinträchtigen könnten, kann aber nicht vollständig ausgeschlossen werden. Aus diesem Grund sollte den Patientinnen geraten werden, während der Behandlung nicht hormonelle Methoden der Empfängnisverhütung anzuwenden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Hyftor bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität nach systemischer Anwendung gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Hyftor sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der klinische Zustand der Frau erfordert eine Behandlung mit Sirolimus.

Stillzeit

Die zur Verfügung stehenden pharmakokinetischen Daten von Ratten zeigten, dass systemisch angewendetes Sirolimus in die Milch übergeht. Es ist nicht bekannt ob Sirolimus in die Muttermilch übergeht, obgleich klinische Daten gezeigt haben, dass die systemische Exposition nach der Anwendung von Hyftor gering ist.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Hyftor verzichtet werden soll / die Behandlung mit Hyftor zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Bei einigen Patienten, die eine systemische Behandlung mit Sirolimus erhalten haben, sind Beeinträchtigungen der Spermienparameter beobachtet worden. Diese Wirkungen waren in den meisten Fällen nach Absetzen der systemischen Sirolimus-Behandlung reversibel.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Hyftor hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen waren Hautreizungen, einschließlich Reizungen an der Applikationsstelle (34,7 %), trockene Haut (33,7 %), Akne (19,4 %) und Pruritus (11,2 %). Diese Ereignisse waren im Allgemeinen leicht oder mäßig stark, nicht schwerwiegend und führten nicht zum Abbruch der Behandlung.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Die in den klinischen Studien gemeldeten Nebenwirkungen sind in Tabelle 1 nach Systemorganklasse und Häufigkeit unter Verwendung der folgenden Konvention aufgeführt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), sehr selten ($< 1/10\ 000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen in der Reihenfolge ihres abnehmenden Schweregrads aufgeführt.

Tabelle 1: Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Konjunktivitis Follikulitis Furunkel Tinea versicolour
Augenerkrankungen		Augenreizung Erythem des Augenlids Okuläre Hyperämie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Nasale Beschwerden
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Stomatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Trockene Haut Pruritus Akne	Asteatose Dermatitis Kontaktdermatitis Akneiforme Dermatitis Hautzyste Ekzem Papel Photosensibilitätsreaktion Juckender Ausschlag Seborrhoische Dermatitis Dermatitis solaris Urtikaria Xerodermie Erythem Ausschlag Exfoliation der Haut Hautreizung Hautblutung

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reizung an der Applikationsstelle	Blutung an der Applikationsstelle Parästhesie an der Applikationsstelle Schwellung an der Applikationsstelle
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Hautabschürfung

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Reizung an der Applikationsstelle

In klinischen Studien traten bei 34,7 % der mit Sirolimus-Gel behandelten Patienten leichte oder mittelschwere Reizungen an der Applikationsstelle auf. Reizungen an der Applikationsstelle erforderten keine Unterbrechung der Behandlung mit dem Arzneimittel.

Trockene Haut

Trockene Haut wurde in klinischen Studien bei 33,7 % der mit Sirolimus-Gel behandelten Patienten in leichter oder mittelschwerer Ausprägung beobachtet. Trockene Haut erforderte keine Unterbrechung der Behandlung mit dem Arzneimittel.

Akne

Akne trat in klinischen Studien bei 19,4 % der mit Sirolimus-Gel behandelten Patienten auf. Akne wurde in leichter oder mittelschwerer Ausprägung beobachtet; keine schwerwiegende Akne wurde berichtet. Akne/Akneiforme Dermatitis erforderte keine Unterbrechung der Behandlung mit dem Arzneimittel.

Pruritus

Pruritus wurde in klinischen Studien bei 11,2 % der mit Sirolimus-Gel behandelten Patienten in leichter oder mittelschwerer Ausprägung beobachtet. Pruritus erforderte keine Unterbrechung der Behandlung mit dem Arzneimittel.

Kinder und Jugendliche

Im Rahmen der klinischen Entwicklung wurde hinsichtlich der Sicherheit zwischen pädiatrischen Patienten im Alter von 6 Jahren und älter und erwachsenen Patienten in einer Phase-III-Studie mit 27 Patienten \leq 18 Jahren (Hyftor: n = 13) und einer Langzeitstudie mit 50 Patienten \leq 18 Jahren (Hyftor: alle) kein Unterschied festgestellt.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei versehentlichem Verschlucken können allgemeine unterstützende Maßnahmen angebracht sein. Aufgrund der geringen Wasserlöslichkeit und der hohen Bindung an Erythrozyten und Plasmaprotein ist anzunehmen, dass Sirolimus nicht in nennenswertem Ausmaß dialysierbar ist.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, Selektive Immunsuppressiva, ATC-Code: Noch nicht zugewiesen

Wirkmechanismus

Der genaue Wirkmechanismus von Sirolimus bei der Behandlung von Angiofibromen bei tuberöser Sklerose ist nicht genau bekannt.

Im Allgemeinen hemmt Sirolimus die Aktivierung von mTOR, einer Serin/Threonin-Proteinkinase, die zur Familie der Phosphoinositid-3-Kinasen (PI3K) gehört und den zellulären Stoffwechsel, das Wachstum und die Proliferation reguliert. In Zellen bindet Sirolimus an das Immunophilin FK bindendes Protein 12 (FKBP-12), um einen immunsuppressiven Komplex zu bilden. Dieser Komplex bindet an mTOR und hemmt dessen Aktivierung.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Sirolimus-Gel wurde in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie (NPC-12G-1) untersucht.

In diese Studie wurden Patienten im Alter von ≥ 6 Jahren aufgenommen, bei denen eine tuberöse Sklerose mit ≥ 3 fazialen, roten Angiofibromen (AF) mit einem Durchmesser von ≥ 2 mm diagnostiziert worden war und die sich zuvor keiner Lasertherapie oder operativem Eingriff unterzogen hatten. Patienten mit klinischen Befunden wie Erosionen, Geschwüren und Eruptionen auf oder um die Läsion des Angiofibroms, durch die die Bewertung der Sicherheit oder Wirksamkeit beeinträchtigt werden könnte, wurden ausgeschlossen.

Sirolimus-Gel (oder ein entsprechendes Placebo) wurde 12 Wochen lang zweimal täglich auf die AF-Läsionen im Gesicht aufgetragen, und zwar mit einer Hyftor-Gelmenge von 125 mg (entsprechend 0,25 mg Sirolimus) pro 50 cm² betroffene Hautfläche. Andere Arzneimittel, bei denen ein Behandlungseffekt auf AF im Zusammenhang mit tuberöser Sklerose zu erwarten ist, waren nicht erlaubt.

Es nahmen insgesamt 62 Patienten teil (30 in der Sirolimus-Gel-Gruppe und 32 in der Placebo-Gruppe). Das Durchschnittsalter betrug 21,6 Jahre in der Sirolimus-Gel-Gruppe und 23,3 Jahre in der Placebo-Gruppe, und der Anteil der pädiatrischen Patienten an der gesamten Studienpopulation lag bei 44 %.

Die Ergebnisse der Studie zeigten eine statistisch signifikante Zunahme der zusammengesetzten AF-Verbesserung (definiert als gleichzeitige Verbesserung in der AF-Größe und der AF-Rötung) nach 12 Wochen unter der Sirolimus-Gel-Behandlung im Vergleich zur Placebo-Behandlung, basierend auf der Bewertung des unabhängigen Prüfungsausschusses (IRC). Die Ansprechrate, also die Patienten, bei denen eine Besserung oder eine deutliche Besserung eintrat, betrug unter Sirolimus-Gel 60 % gegenüber 0 % unter Placebo (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Wirksamkeitsergebnisse in Studie NPC-12G-1: Zusammengesetzte AF-Verbesserung nach IRC-Beurteilung in Woche 12

	Sirolimus-Gel	Placebo
Patienten, n (%)	30 (100,0)	32 (100,0)
Deutliche Verbesserung	5 (16,7)	0
Verbesserung	13 (43,3)	0
Leichte Verbesserung	11 (36,7)	5 (15,6)
Unverändert	1 (3,3)	26 (81,3)
Leichte Verschlechterung	0	0
Verschlechterung	0	0
Nicht beurteilt	0	1 (3,1)
<i>p</i> -Wert (Wilcoxon-Rangsummentest)	< 0,001	

Die Veränderung der AF-Größe in Woche 12 im Vergleich zum Ausgangswert zeigte sich bei 60 % (95%-Konfidenzintervall [KI]: 41-77 %) der Patienten, die Sirolimus-Gel erhielten, als deutlich verbessert oder verbessert gegenüber 3 % (95%-KI: 0-11 %) der Patienten, die Placebo erhielten. Die Veränderung der AF-Rötung in Woche 12 im Vergleich zum Ausgangswert (IRC-Bewertung) zeigte sich bei 40 % (95%-KI: 23-59 %) der Patienten, die Sirolimus-Gel erhielten, als deutlich verbessert oder verbessert gegenüber 0 % (95%-KI: 0-11 %) der Patienten, die Placebo erhielten. Tabelle 3 gibt einen Überblick über die Wirksamkeit in verschiedenen Altersgruppen.

Tabelle 3: Wirksamkeitsergebnisse in Studie NPC-12G-1: Zusammengesetzte AF-Verbesserung nach Beurteilung durch IRC in Woche 12, nach Alter stratifiziert. Die präsentierten Daten zeigen das Ergebnis „deutlich verbessert“ und „verbessert“.

	Sirolimus-Gel	Placebo	<i>p</i> -Wert*
6-11 Jahre	5/6 (83,3 %)	0/6 (0,0 %)	0,004
12-17 Jahre	6/7 (85,7 %)	0/6 (0,0 %)	0,010
≥ 18 Jahre	7/17 (41,2 %)	0/20 (0,0 %)	0,000

* Wilcoxon-Test für 2 Stichproben

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

In der Phase-III-Studie mit wegen eines Angiofibroms behandelten Patienten wiesen 70 % der Patienten nach 12 Behandlungswochen messbare Sirolimus-Plasmakonzentrationen auf (Bereich 0,11-0,50 ng/ml). In der 52-wöchigen Langzeitstudie wurden zu festgelegten Zeitpunkten Blutproben entnommen. Die maximale Sirolimus-Konzentration, die zu einem beliebigen Zeitpunkt bei erwachsenen Patienten gemessen wurde, betrug 3,27 ng/ml und die maximale Sirolimus-Konzentration, die zu einem beliebigen Zeitpunkt bei pädiatrischen Patienten gemessen wurde, 1,80 ng/ml.

Verteilung

Bei systemisch verabreichtem Sirolimus betrug die terminale Halbwertszeit bei stabilen Nierentransplantationspatienten nach mehrfacher oraler Gabe 62 ± 16 Stunden. Das Verhältnis von Blut zu Plasma von 36 deutet darauf hin, dass Sirolimus in hohem Maße in die geformten Blutelemente verteilt wird.

Biotransformation

Sirolimus ist ein Substrat sowohl für das Cytochrom CYP3A4 als auch für P-gp. Sirolimus wird weitgehend durch O-Demethylierung und/oder Hydroxylierung metabolisiert. Sieben Hauptmetaboliten, darunter Hydroxyl, Demethyl und Hydroxydemethyl, sind im Vollblut nachweisbar. Sirolimus ist der Hauptbestandteil im menschlichen Vollblut und trägt zu mehr als 90 % der immunsuppressiven Wirkung bei.

Elimination

Die Ausscheidung von Sirolimus erfolgt hauptsächlich über die Leber/Fäzes. Nach einer einmaligen oralen Verabreichung von [¹⁴C]-Sirolimus an gesunde Probanden wurde der größte Anteil (91,1 %) der Radioaktivität aus den Fäzes wiedergewonnen, und nur eine geringe Menge (2,2 %) wurde mit dem Urin ausgeschieden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Es liegen keine pharmakokinetischen Daten nach der Anwendung von Sirolimus-Gel bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter vor, da die mit Sirolimus-Gel durchgeführten Studien keine Patienten in diesem Alter einschlossen (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Pharmakokinetische Daten von Patienten mit Nierenfunktionsstörungen sind nicht verfügbar.

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Pharmakokinetische Daten von Patienten mit Leberfunktionsstörungen sind nicht verfügbar.

Kinder und Jugendliche

Deskriptive statistische Analysen der Sirolimus-Konzentrationen im Blut ergaben keine relevanten Unterschiede zwischen erwachsenen und pädiatrischen Patienten im Alter von 6 bis 11 bzw. 12 bis 17 Jahren in den Proben, die nach 4 und 12 Wochen der Behandlung entnommen wurden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxizität bei wiederholter Gabe und lokale Verträglichkeit

Bei Javaneraffen, die über einen Zeitraum von 9 Monaten zweimal täglich mit 2 mg/g und 8 mg/g Sirolimus-Gel behandelt wurden, wurden bei einem männlichen Tier mit 8 mg/g Gel und bei einem weiblichen Tier mit 2 mg/g Gel bei Expositionswerten, die mit den klinischen Expositionswerten nach systemischer Verabreichung von Sirolimus vergleichbar sind, toxische Wirkungen beobachtet, welche für die klinische Anwendung von Bedeutung sein könnten: Typhlitis, Colitis und Rektitis, Vakuolisierung der proximalen Tubulusepithelien der Nieren, Dilatation des distalen Tubulus und der Sammelrohre, Vergrößerung der Nebennieren und Hypertrophie/Eosinophilie der Zona fasciculata, Hypozellularität des Knochenmarks, Atrophie der Thymusdrüse, der Lymphknoten und der weißen Milzpulpa, azinäre Atrophie des exokrinen Pankreas und der Glandula submandibularis.

Nach einer systemischen Behandlung mit Sirolimus wurden eine Pankreasinselzell-Vakuolisierung, eine testikuläre Tubulusdegeneration, gastrointestinale Ulzeration, Knochenfrakturen und Kallus, hepatische Hämatopoese und pulmonale Phospholipidose beobachtet.

In Studien zur lokalen Verträglichkeit an Meerschweinchen wurden photosensibilisierungsähnliche Reaktionen beobachtet.

Mutagenität

Sirolimus war *in vitro* nicht mutagen in Ames-Tests, im Chromosomenaberrationstest in CHO-Zellen und im Maus-Lymphoma-Assay sowie *in vivo* im Maus-Mikronukleus-Test.

Karzinogenität

Langzeitkarzinogenitätsstudien an Mäusen und Ratten unter systemischer Sirolimus-Anwendung zeigten ein gehäuftes Auftreten von Lymphomen (männliche und weibliche Mäuse), Leberzelladenomen und -karzinomen (männliche Mäuse) und granulozytärer Leukämie (weibliche Mäuse). Bei Mäusen stieg die Zahl der chronisch-ulzerativen Hautläsionen an. Die Veränderungen basierten möglicherweise auf der chronischen Immunsuppression. Bei Ratten wurden testikuläre interstitielle Zelladenome beobachtet.

Ein zweistufiger Bioassay zur Hautkarzinogenese bei Mäusen zeigte keine Entwicklung von Hautmassen nach der Behandlung mit 2 mg/g oder 8 mg/g Sirolimus-Gel, was darauf hindeutet, dass Sirolimus-Gel die Hautkarzinogenese nicht fördert, wenn es nach der Initiierung mit Dimethylbenzo[a]anthracen (DMBA) verabreicht wird.

Reproduktionstoxizität

In Studien zur Reproduktionstoxizität unter systemischer Anwendung von Sirolimus wurde bei männlichen Ratten eine verringerte Fertilität beobachtet. Von teilweise reversibler Reduktion der Spermienmenge wurde in einer Studie mit Ratten über einen Zeitraum von 13 Wochen berichtet. Verminderungen des Hodengewichts und/oder histologische Läsionen (z. B. tubuläre Atrophie und tubuläre Riesenzellen) wurden bei Ratten und in einer Studie mit Affen beobachtet. Bei Ratten führte die Gabe von Sirolimus zu Embryo-/Fetotoxizität, die sich in Sterblichkeit und reduziertem Fetalgewicht (bei gleichzeitig verzögerter Skelettossifikation) zeigte.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Carbomer
Ethanol
Trolamin
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

15 Monate

Haltbarkeit nach dem ersten Öffnen: 4 Wochen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C-8 °C).

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Von Feuer fernhalten.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminiumtube mit Verschluss aus hochdichtem Polyethylen.

Packungsgröße: 1 Tube mit 10 g Gel.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel sowie die für seine Anwendung verwendeten Materialien sind gemäß dem für zytotoxische Mittel geltenden Verfahren und unter Einhaltung der geltenden Rechtsvorschriften über die Beseitigung gefährlicher Abfälle zu vernichten.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/23/1723/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

MSK Pharmalogistic GmbH
Donnersbergstraße 4
64646 Heppenheim
Deutschland

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Hyftor 2 mg/g Gel
Sirolimus

2. WIRKSTOFF(E)

Jedes Gramm Gel enthält 2 mg Sirolimus.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Carbomer, Ethanol, Trolamin und gereinigtes Wasser.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Gel
10 g

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nur zur Anwendung auf der Haut.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

Tube 4 Wochen nach dem ersten Öffnen entsorgen.

Geöffnet am:
Zu entsorgen am:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Von Feuer fernhalten.

10. GEBEENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/23/1723/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Hyftor

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

TUBE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Hyftor 2 mg/g Gel
Sirolimus
Nur zur Anwendung auf der Haut.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

verw.bis
Tube 4 Wochen nach dem ersten Öffnen entsorgen.

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT

10 g

6. WEITERE ANGABEN

Im Kühlschrank lagern

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Hyftor 2 mg/g Gel Sirolimus

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Hyftor und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Hyftor beachten?
3. Wie ist Hyftor anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Hyftor aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Hyftor und wofür wird es angewendet?

Hyftor enthält den Wirkstoff Sirolimus, ein Arzneimittel, das die Aktivität des Immunsystems herabsetzt.

Bei Patienten mit tuberöser Sklerose ist ein Protein, das das Immunsystem reguliert, m-TOR, überaktiv. Durch die Blockierung der Aktivität von m-TOR reguliert Hyftor das Zellwachstum und verringert die Anzahl oder Größe von Angiofibromen.

Hyftor ist ein Arzneimittel zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren mit Angiofibromen im Gesicht, die auf tuberöse Sklerose zurückzuführen sind. Die Tuberöse Sklerose ist eine seltene genetische Erkrankung, bei der in verschiedenen Organen des Körpers, einschließlich des Gehirns und der Haut, nicht krebsartige Tumore wachsen. Die Erkrankung verursacht bei vielen Patienten faziale Angiofibrome, also nicht krebsartige Läsionen (Wucherungen) der Haut und der Schleimhäute (feuchte Körperoberflächen, wie die Mundschleimhaut) im Gesicht.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Hyftor beachten?

Hyftor darf nicht angewendet werden, wenn Sie allergisch gegen Sirolimus oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Hyftor anwenden, wenn Sie

- ein geschwächtes Immunsystem haben.
- eine schwerwiegend eingeschränkte Leberfunktion haben.

Vermeiden Sie den Kontakt von Hyftor mit den Augen, der Mund- und Nasenschleimhaut oder mit Wunden. Ebenso sollte es nicht auf gereizter, infizierter oder anderweitig geschädigter Haut angewendet werden.

Im Falle eines versehentlichen Kontakts wird empfohlen, das Gel sofort abzuwaschen.

Vermeiden Sie es, die mit Hyftor behandelte Haut direktem Sonnenlicht auszusetzen, da dies zu

Nebenwirkungen auf der Haut führen kann. Dies gilt sowohl für natürliches als auch für künstliches (z. B. im Solarium) Sonnenlicht. Ihr Arzt wird Sie über einen angemessenen Sonnenschutz beraten, z. B. über die Verwendung von Sonnenschutzmitteln und Kleidung zum Bedecken der Haut oder das Tragen einer Kopfbedeckung.

Kinder

Hyftor wird für Kinder unter 6 Jahren nicht empfohlen, da das Produkt in dieser Altersgruppe nicht ausreichend untersucht wurde.

Anwendung von Hyftor zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden.

Wenden Sie keine anderen Arzneimittel auf die mit Hyftor behandelte Hautstelle an.

Schwangerschaft und Stillzeit

Hyftor wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen, es sei denn, Ihr Arzt ist der Meinung, dass der Nutzen der Behandlung größer ist als die Risiken. Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Hyftor bei Schwangeren vor.

Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung mit Hyftor eine sichere Methode der Empfängnisverhütung anwenden.

Es ist nicht bekannt, ob Sirolimus nach der Behandlung mit Hyftor in die Muttermilch übergeht. Sie müssen gemeinsam mit Ihrem Arzt eine Entscheidung darüber treffen, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Hyftor verzichtet werden soll / die Behandlung mit Hyftor zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es ist nicht zu erwarten, dass dieses Arzneimittel die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt.

Hyftor enthält Alkohol

Dieses Arzneimittel enthält 458 mg Alkohol (Ethanol) pro Gramm. Bei geschädigter Haut kann es ein brennendes Gefühl hervorrufen.

3. Wie ist Hyftor anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis beträgt

Ihr Arzt wird Ihnen zeigen, wie viel Gel Sie verwenden müssen.

Für eine Läsion von ca. 7 x 7 cm (50 cm²) wird empfohlen, zweimal täglich etwa 0,5 cm des Gelstrangs aufzutragen.

Die empfohlene maximale Dosis im Gesicht beträgt:

- Kinder von 6 bis 11 Jahren: nicht mehr als 1 cm Gelstrang zweimal täglich
- Erwachsene und Kinder ab 12 Jahren: nicht mehr als 1,25 cm Gelstrang zweimal täglich

Wie wird das Gel aufgetragen?

Zweimal täglich (morgens und abends) eine dünne Schicht Hyftor auf die betroffenen Hautstellen auftragen und sanft einmassieren. Die Anwendung sollte einmal am Morgen und einmal am Abend vor dem Schlafengehen erfolgen. Tragen Sie das Gel nur auf die von Angiofibromen betroffenen Hautbereiche auf. Decken Sie die betroffene Haut nach der Anwendung von Hyftor nicht ab.

Waschen Sie sich vor und unmittelbar nach der Anwendung des Gels sorgfältig die Hände, um ein unbeabsichtigtes Verteilen oder Verschlucken zu vermeiden.

Dauer der Anwendung

Ihr Arzt wird Ihnen sagen, wie lange Sie Hyftor anwenden sollten.

Wenn Sie eine größere Menge von Hyftor angewendet haben, als Sie sollten

Hyftor wird auf die Haut aufgetragen, und der Körper nimmt nur minimale Mengen auf. Dadurch ist eine Überdosierung sehr unwahrscheinlich.

Wenn Sie zu viel Gel auf eine Läsion auftragen, wischen Sie das überschüssige Gel vorsichtig mit einem Papiertuch ab und entsorgen Sie das Tuch.

Wenn Sie oder eine andere Person versehentlich etwas Gel verschluckt haben, wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt.

Wenn Sie die Anwendung von Hyftor vergessen haben

Wenn Sie die Anwendung des Arzneimittels am Morgen vergessen haben, tragen Sie das Gel, sobald Sie sich daran erinnern, spätestens unmittelbar vor Ihrer Mahlzeit am Abend desselben Tages auf. Haben Sie Ihre abendliche Mahlzeit bereits eingenommen, wenden Sie Hyftor an diesem Tag nur zur Schlafenszeit an. Wenn Sie vergessen haben, das Arzneimittel vor dem Schlafengehen anzuwenden, lassen Sie diese Dosis aus. Tragen Sie nicht eine größere Menge Gel auf, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben.

Wenn Sie die Anwendung von Hyftor abbrechen

Ihr Arzt wird Ihnen sagen, wie lange Sie Hyftor anwenden sollten und wann Sie die Behandlung beenden können. Beenden Sie die Anwendung nicht ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- trockene Haut
- juckende Haut
- Akne
- Reizungen an der Anwendungsstelle, wie Rötung, Brennen, Stechen, Juckreiz, Schwellung und/oder Taubheitsgefühl

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Blutung an der Anwendungsstelle
- abnormes Gefühl, auch an der Anwendungsstelle, wie Taubheit, Kribbeln, Prickeln und Juckreiz
- Schwellung an der Anwendungsstelle
- Ekzem aufgrund von Veränderungen die auftreten, wenn die Haut ungewöhnlich juckt, trocken, rot und rissig wird
- Hautzyste (eine Zyste, die festes Gewebe oder Strukturen wie Haare enthält)
- Ausschlag, juckender Ausschlag

- Abschälen der Haut
- Hautreizung
- Rötung
- Blutung der Haut
- Dermatitis (Entzündung der Haut), einschließlich Kontaktdermatitis (Entzündung der Haut nach Kontakt mit dem Arzneimittel), akneiforme Dermatitis (Entzündung der Haut mit kleinen akneartigen Beulen), seborrhoische Dermatitis (Hauterkrankung am Kopf mit schuppiger und geröteter Haut), Lichtdermatose (Entzündung der Haut nach Sonneneinstrahlung)
- trockene, harte und schuppige Haut
- Nesselsucht
- Knötchen
- Furunkel
- Tinea versicolour (eine Pilzinfektion der Haut)
- Entzündung der Mundschleimhaut
- erhöhte Lichtempfindlichkeit
- Rötung des Augenlids
- rotes Auge
- Augenreizung
- Bindehautentzündung (Rötung und Unbehagen im Auge)
- Entzündung der Haarfollikel
- Empfindungen wie Taubheit, Kribbeln und Nadelstiche
- Nasenbeschwerden

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über **das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem** anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Hyftor aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Tube nach „verwendbar bis“ bzw. „verw.bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C-8 °C).

In der Originaltube aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Von Feuer fernhalten.

Entsorgen Sie die Tube und das restliche Gel 4 Wochen nach Anbruch.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Hyftor enthält

- Der Wirkstoff ist: Sirolimus. Jedes Gramm Gel enthält 2 mg Sirolimus.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Carbomer, Ethanol, Trolamin und gereinigtes Wasser (siehe Abschnitt 2 „Hyftor enthält Alkohol“).

Wie Hyftor aussieht und Inhalt der Packung

Hyftor ist ein durchsichtiges, farbloses Gel. Es wird in einer Aluminiumtube zur Verfügung gestellt, die 10 g Gel enthält.

Packungsgröße: 1 Tube

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

MSK Pharmalogistic GmbH
Donnersbergstraße 4
64646 Heppenheim
Deutschland

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.