

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Hyftor 2 mg/g γέλη

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε γραμμάριο γέλης περιέχει 2 mg σιρόλιμους.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε γραμμάριο γέλης περιέχει 458 mg αιθανόλης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Γέλη

Αχρωμη, διαφανής γέλη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Hyftor ενδείκνυται για τη θεραπεία του αγγειοϊνώματος του προσώπου που σχετίζεται με οξώδη σκλήρυνση σε ενήλικους και παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 ετών και άνω.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να επαλείφεται στην προσβεβλημένη περιοχή δύο φορές την ημέρα (το πρωί και πριν από τη νυχτερινή κατάκλιση). Η επάλειψη πρέπει να περιορίζεται στις περιοχές του δέρματος με αγγειϊνωμα.

Μια δόση των 125 mg γέλης (ή 0,5 cm γέλης, που αντιστοιχούν σε 0,25 mg σιρόλιμους) πρέπει να χορηγείται ανά 50 cm² βλάβης στο πρόσωπο.

Η μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση στο πρόσωπο είναι η εξής:

- Οι ασθενείς ηλικίας 6-11 ετών πρέπει να επαλείφουν έως 600 mg γέλης (1,2 mg σιρόλιμους), που αντιστοιχούν σε λωρίδα γέλης μήκους περίπου 2 cm, ανά ημέρα.
- Οι ασθενείς ηλικίας ≥ 12 ετών πρέπει να επαλείφουν έως 800 mg γέλης (1,6 mg σιρόλιμους), που αντιστοιχούν σε λωρίδα γέλης μήκους περίπου 2,5 cm, ανά ημέρα.

Η δόση πρέπει να χωρίζεται ισομερώς για δύο χορηγήσεις.

Δόση που παραλείφθηκε

Εάν η πρώτη δόση παραλειφθεί το πρωί, η επάλειψη πρέπει να πραγματοποιηθεί αμέσως μόλις γίνει αντιληπτή η παράλειψη και πριν από το βραδινό γεύμα της ίδιας ημέρας. Διαφορετικά, πρέπει να πραγματοποιείται μόνο η βραδινή επάλειψη τη συγκεκριμένη ημέρα. Εάν παραλειφθεί η βραδινή επάλειψη, δεν πρέπει να πραγματοποιηθεί σε μεταγενέστερο χρονικό σημείο.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς (≥ 65 ετών) (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες μελέτες σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Ωστόσο, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε αυτόν τον πληθυσμό, επειδή η συστηματική έκθεση στο σιρόλιμους είναι χαμηλή στα άτομα που χρησιμοποιούν το Hyftor.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες μελέτες σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Ωστόσο, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε αυτόν τον πληθυσμό, επειδή η συστηματική έκθεση στο σιρόλιμους είναι χαμηλή στα άτομα που χρησιμοποιούν το Hyftor (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η δοσολογία είναι ίδια για ενήλικες και παιδιά ηλικίας 12 ετών και άνω (έως συνολικά 800 mg γέλης ανά ημέρα).

Η μέγιστη δόση για ασθενείς ηλικίας 6-11 ετών είναι συνολικά 600 mg γέλης ανά ημέρα.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Hyftor σε παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στην παράγραφο 5.2, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

Τρόπος χορήγησης

Για δερματική χρήση μόνο.

Η επάλειψη πρέπει να περιορίζεται σε περιοχές με βλάβες από αγγειοϊνώμα του προσώπου (βλ. παράγραφο 4.4).

Μια λεπτή στρώση γέλης πρέπει να χορηγείται στο προσβεβλημένο δέρμα και να επαλείφεται απαλά. Στην περιοχή της επάλειψης δεν πρέπει να εφαρμόζεται κλειστή επίδεση.

Η γέλη δεν πρέπει να επαλείφεται γύρω από τους οφθαλμούς και επάνω στα βλέφαρα (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε περίπτωση απουσίας θεραπευτικής δράσης, η χορήγηση του Hyftor πρέπει να διακόπτεται μετά από 12 εβδομάδες.

Τα χέρια πρέπει να πλένονται προσεκτικά πριν και μετά τη χορήγηση της γέλης, για να διασφαλιστεί ότι δεν παραμένει γέλη στα χέρια η οποία μπορεί να καταποθεί εκ παραδρομής ή να προκαλέσει την έκθεση στο σιρόλιμους οποιουδήποτε άλλου μέρους του σώματος ή άλλων ατόμων.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ανοσοκατεσταλμένοι ασθενείς

Αν και η συστηματική έκθεση είναι πολύ χαμηλότερη μετά την τοπική θεραπεία με Hyftor σε σχέση με τη συστηματική θεραπεία με σιρόλιμους, ως προφυλακτικό μέτρο η γέλη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ενήλικες και παιδιά με ανοσοκαταστολή.

Βλεννογόνοι και δέρμα που έχει υποστεί βλάβη

Το Hyftor δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε πληγές, ερεθισμένο δέρμα ή σε δέρμα με κλινικά επιβεβαιωμένη διάγνωση λοίμωξης, καθώς και σε ασθενείς με γνωστά ελαττώματα του δερματικού φραγμού.

Η επαφή με τους οφθαλμούς ή τους βλεννογόνους (στόμα, μύτη) πρέπει να αποφεύγεται. Επομένως, η γέλη δεν πρέπει να επαλείφεται γύρω από τους οφθαλμούς και επάνω στα βλέφαρα.

Φωτοευαισθησία

Αντιδράσεις από φωτοευαισθησία έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το Hyftor (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.3). Επομένως, οι ασθενείς πρέπει να αποφεύγουν την έκθεσή τους σε φυσικό ή τεχνητό ηλιακό φως κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας. Οι ιατροί πρέπει να συμβουλεύουν τους ασθενείς σχετικά με κατάλληλες μεθόδους προστασίας από τον ήλιο, όπως είναι η ελαχιστοποίηση του χρόνου παραμονής στον ήλιο, η χρήση αντηλιακών προϊόντων και η κάλυψη του δέρματος με κατάλληλα ενδύματα ή/και καλύμματα κεφαλής.

Καρκίνος του δέρματος

Καρκίνος του δέρματος παρατηρήθηκε μετά από μακροχρόνια θεραπεία με από στόματος χορηγούμενο σιρόλιμους σε προκλινικές μελέτες (βλ. παράγραφο 5.3) και σε ασθενείς που έλαβαν συστηματική θεραπεία για ανοσοκαταστολή. Αν και η συστηματική έκθεση είναι πολύ χαμηλότερη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τη γέλη σιρόλιμους σε σχέση με τη συστηματική χορήγηση σιρόλιμους, οι ασθενείς πρέπει να ελαχιστοποιούν ή να αποφεύγουν την έκθεσή τους σε φυσικό ή τεχνητό ηλιακό φως κατά τη διάρκεια της θεραπείας, εφαρμόζοντας τα ίδια μέτρα που αναφέρονται παραπάνω, για την πρόληψη της φωτοευαισθησίας.

Λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές

Έχουν αναφερθεί σε ασθενείς λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές που προκαλούνται από χρόνια συστηματική χρήση ανοσοκατασταλτικών παραγόντων.

Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία

Το σιρόλιμους μεταβολίζεται στο ήπαρ και οι συγκεντρώσεις στο αίμα είναι χαμηλές μετά από τοπική χορήγηση. Ως προφυλακτικό μέτρο σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται σε περίπτωση που παρατηρηθούν οποιεσδήποτε πιθανές συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Υπερλιπιδαιμία

Αυξημένα επίπεδα χοληστερίνης ή τριγλυκεριδίων στον ορό παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με σιρόλιμους, ειδικότερα μετά την από στόματος χορήγηση. Οι ασθενείς με τεκμηριωμένη υπερλιπιδαιμία πρέπει να παρακολουθούν τακτικά τα επίπεδα των λιπιδίων στο αίμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τη γέλη σιρόλιμους.

Έκδοχα με γνωστή δράση

Αιθανόλη

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 458 mg αιθανόλης σε κάθε γραμμάριο. Μπορεί να προκαλέσει αίσθημα καψίματος σε δέρμα που έχει υποστεί βλάβη.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων.

Το σιρόλιμους μεταβολίζεται εκτενώς από το ισoenζυμο CYP3A4 και αποτελεί υπόστρωμα για την αντλία εκροής πολλαπλών φαρμάκων Ρ-γλυκοπρωτεΐνη (Ρ-gr). Επιπλέον, έχει διαπιστωθεί ότι το σιρόλιμους αναστέλλει τα ένζυμα CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 και CYP3A4/5 του ανθρώπινου ηπατικού μικροσωμιακού κυτοχρώματος P450 *in vitro*. Δεδομένης της χαμηλής συστηματικής έκθεσης μετά από τοπική χορήγηση, δεν αναμένεται η εμφάνιση κλινικά σημαντικών αλληλεπιδράσεων, αλλά το Hyftor πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν αντίστοιχα συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα. Οι πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες πρέπει να παρακολουθούνται και σε περίπτωση που παρατηρηθούν πρέπει να διακόπτεται η θεραπεία.

Εκτός από τα αντηλιακά, δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται άλλες τοπικές θεραπείες στις βλάβες από αγγειοίωμα του προσώπου ενώ είναι σε εξέλιξη θεραπεία.

Εμβολιασμός

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Hyftor, οι εμβολιασμοί ενδέχεται να είναι λιγότερο αποτελεσματικοί. Ο εμβολιασμός με ζώντα εμβόλια πρέπει να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Από στόματος χορηγούμενα αντισυλληπτικά

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων με το Hyftor και με από στόματος χορηγούμενα αντισυλληπτικά. Η χαμηλή συστηματική έκθεση στο σιρόλιμους κατά τη διάρκεια τοπικής θεραπείας με το Hyftor καθιστά απίθανες τις φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα. Η πιθανότητα αλλαγών στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες, οι οποίες θα μπορούσαν να επηρεάσουν την αποτελεσματικότητα του από στόματος χορηγούμενου αντισυλληπτικού, κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας με το Hyftor δεν μπορεί να αποκλειστεί πλήρως. Για αυτόν τον λόγο, οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται να χρησιμοποιούν μη ορμονικές μεθόδους αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση του Hyftor σε έγκυο γυναίκα. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα μετά από συστηματική χορήγηση (βλέπε παράγραφο 5.3).

Το Hyftor δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός εάν η κλινική κατάσταση της γυναίκας απαιτεί θεραπεία με σιρόλιμους.

Θηλασμός

Τα διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα σε αρουραίους έδειξαν απέκκριση του συστηματικά χορηγούμενου σιρόλιμους στο γάλα. Δεν είναι γνωστό εάν το σιρόλιμους απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα, αν και τα κλινικά δεδομένα έχουν δείξει ότι η συστηματική έκθεση είναι χαμηλή μετά τη χορήγηση του Hyftor.

Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/θα αποφευχθεί η θεραπεία με το Hyftor, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για την γυναίκα.

Γονιμότητα

Επιδείνωση των σπερματικών παραμέτρων παρατηρήθηκε μεταξύ μερικών ασθενών που έλαβαν συστηματική θεραπεία με σιρόλιμους. Στις περισσότερες περιπτώσεις, οι επιδράσεις αυτές ήταν αναστρέψιμες μετά τη διακοπή της συστηματικής θεραπείας με σιρόλιμους.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Hyftor δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν τα συμβάματα ερεθισμού του δέρματος, που περιλάμβαναν ερεθισμό της θέσης εφαρμογής (34,7%), ξηροδερμία (33,7%), ακμή (19,4%) και κνησμό (11,2%). Τα συμβάματα αυτά ήταν γενικώς ήπια ή μέτρια ως προς την ένταση, μη σοβαρά και δεν οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν από τις κλινικές μελέτες παρουσιάζονται στον Πίνακα 1 κατά κατηγορία/οργανικό σύστημα και συχνότητα χρησιμοποιώντας την ακόλουθη σύμβαση: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε ομάδας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		Επιπεφυκίτιδα Θυλακίτιδα Δοθιήνας Τριχοφυτία ποικιλόχρους
Οφθαλμικές διαταραχές		Ερεθισμός του οφθαλμού Ερύθημα βλεφάρου Υπεραιμία του οφθαλμού
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου		Ρινική δυσφορία
Διαταραχές του γαστρεντερικού		Στοματίτιδα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Ξηροδερμία Κνησμός Ακμή	Αστεάτωσις Δερματίτιδα Δερματίτιδα από επαφή Δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή Δερματική κύστη Έκζεμα Βλατίδες Αντίδραση από φωτοευαισθησία Εξάνθημα κνησμώδες Δερματίτιδα σημγματορροϊκή Ηλιακή δερματίτιδα Κνίδωση Ξηρόδερμα Ερύθημα Εξάνθημα Απολέπιση δέρματος Ερεθισμός δέρματος Αιμορραγία δέρματος

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Ερεθισμός της θέσης εφαρμογής	Αιμορραγία της θέσης εφαρμογής Παραίσθησία της θέσης εφαρμογής Οίδημα της θέσης εφαρμογής
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών		Εκδορά του δέρματος

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Ερεθισμός της θέσης εφαρμογής

Ερεθισμός της θέσης εφαρμογής ήπιας ή μέτριας έντασης εμφανίστηκε στο 34,7% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με τη γέλη σιρόλιμους σε κλινικές μελέτες. Ο ερεθισμός της θέσης εφαρμογής δεν απαίτησε τη διακοπή της θεραπείας με το φαρμακευτικό προϊόν.

Ξηροδερμία

Ξηροδερμία ήπιας ή μέτριας έντασης εμφανίστηκε στο 33,7% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με τη γέλη σιρόλιμους σε κλινικές μελέτες. Η ξηροδερμία δεν απαίτησε τη διακοπή της θεραπείας με το φαρμακευτικό προϊόν.

Ακμή

Ακμή αναφέρθηκε στο 19,4% των ασθενών συνολικά που έλαβαν θεραπεία με τη γέλη σιρόλιμους σε κλινικές μελέτες. Η ακμή ήταν ήπιας ή μέτριας έντασης. Δεν αναφέρθηκε σοβαρή ακμή. Η ακμή/δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή δεν απαίτησε τη διακοπή της θεραπείας με το φαρμακευτικό προϊόν.

Κνησμός

Κνησμός ήπιας ή μέτριας έντασης εμφανίστηκε στο 11,2% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με τη γέλη σιρόλιμους σε κλινικές μελέτες. Ο κνησμός δεν απαίτησε τη διακοπή της θεραπείας με το φαρμακευτικό προϊόν.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Στην κλινική ανάπτυξη, δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά ως προς την ασφάλεια ανάμεσα στους παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 ετών και άνω και στους ενήλικους ασθενείς που συμμετείχαν σε μια μελέτη Φάσης III, η οποία περιλάμβανε 27 ασθενείς ηλικίας ≤ 18 ετών (Hyftor: n = 13), και σε μια μακροχρόνια μελέτη, η οποία περιλάμβανε 50 ασθενείς ηλικίας ≤ 18 ετών (Hyftor: όλοι).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Σε περίπτωση τυχαίας κατάποσης, ενδέχεται να είναι κατάλληλη η λήψη γενικών υποστηρικτικών μέτρων. Λόγω της χαμηλής υδατοδιαλυτότητας και της υψηλής δέσμευσης στα ερυθροκύτταρα και στις πρωτεΐνες του πλάσματος, το σιρόλιμους δεν μπορεί να διαλυθεί σε σημαντικό βαθμό.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες, εκλεκτικοί ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες, κωδικός ATC: Δεν έχει ακόμα ορισθεί

Μηχανισμός δράσης

Ο ακριβής μηχανισμός δράσης του σιρόλιμους στη θεραπεία του αγγειοϊνώματος σε οζώδη σκλήρυνση δεν είναι απόλυτα γνωστός.

Γενικά, το σιρόλιμους αναστέλλει την ενεργοποίηση της mTOR, μιας πρωτεϊνικής κινάσης σερίνης/θρεονίνης η οποία ανήκει στην οικογένεια των κινασών που σχετίζεται με την κινάση της 3-φωσφατιδυλνινοσιτόλης (PI3K) και ρυθμίζει τον μεταβολισμό, την ανάπτυξη και τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων. Στα κύτταρα το σιρόλιμους δεσμεύεται στην ανοσοφιλίνη FKBP-12 (πρωτεΐνη δέσμευσης FK-12) για τη δημιουργία ενός ανοσοκατασταλτικού συμπλέγματος. Το σύμπλεγμα αυτό δεσμεύεται στην mTOR και αναστέλλει την ενεργοποίησή της.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η γέλη σιρόλιμους αξιολογήθηκε σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη Φάσης III (NPC-12G-1).

Στη συγκεκριμένη μελέτη, οι ασθενείς που εντάχθηκαν ήταν ηλικίας ≥ 6 ετών με διάγνωση οζώδους σκλήρυνσης με ≥ 3 ερυθρές βλάβες από αγγειοίωμα του προσώπου διαμέτρου ≥ 2 mm και οι οποίοι δεν είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία με λέιζερ ή χειρουργική επέμβαση. Αποκλείστηκαν οι ασθενείς με κλινικά ευρήματα όπως διάβρωση, έλκος και έκθυση επάνω στη βλάβη από το αγγειοίωμα ή γύρω από αυτή, τα οποία ενδέχεται να επηρεάσουν την αξιολόγηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας.

Η γέλη σιρόλιμους (ή το αντίστοιχο εικονικό φάρμακο) επαλειφόταν στις βλάβες από αγγειοίωμα του προσώπου δύο φορές την ημέρα επί 12 εβδομάδες, με ποσότητα γέλης Hyftor 125 mg (που αντιστοιχεί σε 0,25 mg σιρόλιμους) ανά 50 cm² περιοχής προσβεβλημένου δέρματος. Δεν επιτράπηκε η χρήση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων με αναμενόμενη θεραπευτική δράση στο αγγειοίωμα που σχετίζεται με οζώδη σκλήρυνση.

Εντάχθηκαν συνολικά 62 ασθενείς (30 στην ομάδα της γέλης σιρόλιμους και 32 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου). Η μέση ηλικία ήταν 21,6 έτη στην ομάδα της γέλης σιρόλιμους και 23,3 έτη στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και οι παιδιατρικοί ασθενείς αποτελούσαν το 44% του συνολικού πληθυσμού της δοκιμής.

Στα αποτελέσματα της μελέτης διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση ως προς τη σύνθετη βελτίωση του αγγειοϊνώματος (ορίζεται ως η ταυτόχρονη βελτίωση ως προς το μέγεθος του αγγειοϊνώματος και την ερυθρότητα του αγγειοϊνώματος) στις 12 εβδομάδες θεραπείας με γέλη σιρόλιμους, συγκριτικά με τη θεραπεία με εικονικό φάρμακο, βάσει της αξιολόγησης από μια ανεξάρτητη επιτροπή ελέγχου (AEE). Το ποσοστό ανταποκριθέντων, το οποίο ορίστηκε ως οι ασθενείς με βελτίωση ή εμφανή βελτίωση, ήταν 60% με τη γέλη σιρόλιμους έναντι 0% με το εικονικό φάρμακο (βλ. Πίνακα 2).

Πίνακας 2: Αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα στη μελέτη NPC-12G-1: σύνθετη βελτίωση του αγγειοϊνώματος κατά ΑΕΕ την εβδομάδα 12

	Γέλη σιρόλιμους	Εικονικό φάρμακο
Ασθενείς, n (%)	30 (100,0)	32 (100,0)
Εμφανής βελτίωση	5 (16,7)	0
Βελτίωση	13 (43,3)	0
Ελαφριά βελτίωση	11 (36,7)	5 (15,6)
Χωρίς μεταβολή	1 (3,3)	26 (81,3)
Ελαφριά επιδείνωση	0	0
Επιδείνωση	0	0
Δεν αξιολογήθηκε	0	1 (3,1)
Τιμή p (έλεγχος αθροίσματος διατάξεων του Wilcoxon)		< 0,001

Η μεταβολή ως προς το μέγεθος του αγγειοϊνώματος την Εβδομάδα 12 σε σύγκριση με την αρχική αξιολόγηση ήταν εμφανώς βελτιωμένη ή βελτιωμένη στο 60% (Διάστημα εμπιστοσύνης (ΔΕ) 95%: 41%-77%) των ασθενών που έλαβαν τη γέλη σιρόλιμους έναντι 3% (ΔΕ 95%: 0%-11%) των ασθενών που έλαβαν το εικονικό φάρμακο. Η μεταβολή ως προς την ερυθρότητα του αγγειοϊνώματος την Εβδομάδα 12 σε σύγκριση με την αρχική αξιολόγηση (κατά ΑΕΕ) ήταν εμφανώς βελτιωμένη ή βελτιωμένη στο 40% (ΔΕ 95%: 23%-59%) των ασθενών που έλαβαν τη γέλη σιρόλιμους έναντι 0% (ΔΕ 95%: 0%-16%) των ασθενών που έλαβαν το εικονικό φάρμακο. Ο Πίνακας 3 συνοψίζει την αποτελεσματικότητα με βάση τις διαφορετικές ηλικιακές ομάδες.

Πίνακας 3: Αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα στη μελέτη NPC-12G-1: σύνθετη βελτίωση του αγγειοϊνώματος κατά ΑΕΕ την εβδομάδα 12, στρωματοποίηση με βάση την ηλικία. Τα δεδομένα που παρουσιάζονται υποδεικνύουν την έκβαση «εμφανής βελτίωση» και «βελτίωση».

	Γέλη σιρόλιμους	Εικονικό φάρμακο	Τιμή p*
6-11 ετών	5/6 (83,3%)	0/6 (0,0%)	0,004
12-17 ετών	6/7 (85,7%)	0/6 (0,0%)	0,010
≥ 18 ετών	7/17 (41,2%)	0/20 (0,0%)	0,000

* Έλεγχος 2 δειγμάτων του Wilcoxon

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Στη μελέτη Φάσης III σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για αγγειοϊνώμα, το 70% των ασθενών είχε μετρήσιμες συγκεντρώσεις σιρόλιμους στο πλάσμα μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας (εύρος τιμών 0,11-0,50 ng/ml). Τα δείγματα αίματος λήφθηκαν στη μακροχρόνια μελέτη διάρκειας 52 εβδομάδων σε προκαθορισμένα χρονικά σημεία. Η μέγιστη συγκέντρωση του σιρόλιμους που μετρήθηκε οποιαδήποτε στιγμή στους ενήλικους ασθενείς ήταν 3,27 ng/ml και η μέγιστη συγκέντρωση του σιρόλιμους που μετρήθηκε οποιαδήποτε στιγμή στους παιδιατρικούς ασθενείς ήταν 1,80 ng/ml.

Κατανομή

Για το συστηματικά χορηγούμενο σιρόλιμους, η τελική ημίσεια ζωή σε σταθερούς ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού μετά από πολλαπλές από στόματος δόσεις ήταν 62 ± 16 ώρες. Η τιμή 36 του λόγου αίματος προς πλάσμα υποδεικνύει ότι το σιρόλιμους διαμερίζεται εκτενώς στα έμμορφα συστατικά του αίματος.

Βιομετασχηματισμός

Το σιρόλιμους είναι υπόστρωμα τόσο για το κυτόχρωμα CYP3A4 όσο και για το P-gr. Το σιρόλιμους μεταβολίζεται εκτενώς με Ο-απομεθυλίωση ή/και υδροξυλίωση. Επτά κύριοι μεταβολίτες, μεταξύ των οποίων το υδροξύλιο, το απομεθύλιο και το υδροξυαπομεθύλιο, είναι αναγνωρίσιμοι στο ολικό αίμα. Το σιρόλιμους είναι το κύριο στοιχείο στο ανθρώπινο ολικό αίμα και συμβάλλει στην

ανοσοκατασταλτική δραστικότητα σε ποσοστό άνω του 90%.

Αποβολή

Το σιρόλιμους απεκκρίνεται κυρίως μέσω της ηπατικής οδού/των κοπράνων. Μετά από εφάπαξ από στόματος δόση ραδιοσημασμένου με ^{14}C σιρόλιμους σε υγιείς εθελοντές, η μεγαλύτερη ποσότητα (91,1%) ραδιενέργειας ανακτήθηκε από τα κόπρανα και μόνο μια μικρή ποσότητα (2,2%) απεκκρίθηκε στα ούρα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα μετά τη χορήγηση της γέλης σιρόλιμους σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω, επειδή οι μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί με τη γέλη σιρόλιμους δεν περιλάμβαναν ασθενείς αυτής της ηλικίας (βλ. παράγραφο 4.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Τα φαρμακοκινητικά δεδομένα από ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία δεν είναι διαθέσιμα.

Ηπατική δυσλειτουργία

Τα φαρμακοκινητικά δεδομένα από ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία δεν είναι διαθέσιμα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Τα περιγραφικά στατιστικά στοιχεία για τις συγκεντρώσεις του σιρόλιμους στο αίμα δεν αποκάλυψαν σημαντικές διαφορές στα δείγματα μετά τη δόση, τα οποία λήφθηκαν μετά από 4 και 12 εβδομάδες θεραπείας, ανάμεσα στους ενήλικους και στους παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6-11 ετών και 12-17 ετών.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τοξικότητα επαναλαμβανόμενων δόσεων και τοπική ανοχή

Σε πιθήκους cynomolgus που έλαβαν θεραπεία δύο φορές την ημέρα με 2 mg/g και 8 mg/g γέλης σιρόλιμους επί 9 μήνες παρατηρήθηκαν τοξικές επιδράσεις σε ένα αρσενικό με 8 mg/g γέλης και σε ένα θηλυκό με 2 mg/g γέλης, σε επίπεδα έκθεσης παρόμοια με τα επίπεδα κλινικής έκθεσης μετά από συστηματική χορήγηση σιρόλιμους και με πιθανή σημασία για την κλινική χρήση, ως εξής: τυφλίτιδα, κολίτιδα, ορθίτιδα, σχηματισμός κενотоπιών στο εγγύς σωληναριακό επιθήλιο των νεφρών, διαστολή των περιφερικών σωληναρίων και των συλλεκτικών σωληναρίων, διόγκωση των επινεφριδίων και υπερτροφία/ηωσινοφιλία της στηλιδωτής ζώνης, υποκυτταροβρίθεια του μυελού των οστών, ατροφία του θύμου αδένου, λεμφαδένες και λευκός πολτός στον σπλήνα, κυψελιδική ατροφία του εξωκρινούς παγκρεατικού και του υπογνάθιου αδένου.

Μετά από συστηματική θεραπεία με σιρόλιμους παρατηρήθηκε σχηματισμός κυτταρικών κενотоπιών στα παγκρεατικά νησίδα, εκφύλιση των ορχικών σωληναρίων, γαστρεντερική εξέλκωση, κατάγματα οστών και κάλοι, ηπατική αιμοποίηση και πνευμονική φωσφολιπίδωση.

Αντιδράσεις τύπου φωτοευαισθησίας παρατηρήθηκαν σε μελέτες τοπικής ανοχής σε ινδικά χοιρίδια.

Μεταλλαξιογένεση

Το σιρόλιμους δεν ήταν μεταλλαξιογόνο στις *in vitro* δοκιμές βακτηριακής αναστροφής μετάλλαξης, στη δοκιμή χρωμοσωμικής παρέκκλισης σε κύτταρα ωοθήκης Κινέζικου κρικητού, στη δοκιμή μετάλλαξης με κύτταρα λεμφώματος ποντικού ή στην *in vivo* μικροπυρηνική δοκιμή ποντικού.

Καρκινογένεση

Μακροχρόνιες μελέτες καρκινογένεσης σε ποντικούς και αρουραίους με συστηματική χορήγηση σιρόλιμους έδειξαν αυξημένη επίπτωση λεμφωμάτων (αρσενικοί και θηλυκοί ποντικοί), ηπατοκυτταρικού αδενώματος και καρκινώματος (αρσενικοί ποντικοί) και κοκκιοκυτταρικής λευχαιμίας (θηλυκοί ποντικοί). Σε ποντικούς αυξήθηκαν οι χρόνιες ελκωτικές βλάβες του δέρματος. Οι αλλαγές μπορεί να σχετίζονται με τη χρόνια ανοσοκαταστολή. Σε αρουραίους παρατηρήθηκαν αδενώματα των διαμέσων κυττάρων των όρχεων.

Μια βιοδοκιμή δερματικής καρκινογένεσης δύο σταδίων σε ποντικούς δεν έδειξε εμφάνιση δερματικών μαζών μετά από θεραπεία με 2 mg/g ή 8 mg/g γέλης σιρόλιμους, γεγονός που υποδεικνύει ότι η γέλη σιρόλιμους δεν προάγει τη δερματική καρκινογένεση όταν χορηγείται μετά την έναρξη διμεθυλοβενζο[α]ανθρακένιου (DMBA).

Αναπαραγωγική τοξικότητα

Σε μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας με συστηματική χορήγηση σιρόλιμους παρατηρήθηκε μειωμένη γονιμότητα σε αρσενικούς αρουραίους. Αναφέρθηκε μερικώς αναστρέψιμη μείωση του αριθμού των σπερματοζωαρίων σε μια μελέτη με αρουραίους διάρκειας 13 εβδομάδων. Μείωση του βάρους των όρχεων ή/και ιστολογικές βλάβες (π.χ. ατροφία των σωληναρίων και γιγαντιαία κύτταρα των σωληναρίων) παρατηρήθηκαν σε αρουραίους και σε μια μελέτη με πιθήκους. Σε αρουραίους το σιρόλιμους προκάλεσε εμβρυοτοξικότητα, η οποία εκδηλώθηκε με θνησιμότητα και μειωμένο βάρος εμβρύων (με τις σχετικές καθυστερήσεις στη σκελετική οστεοποίηση).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Καρβομέρη
Ανυδρη αιθανόλη
Τριαιθανολαμίνη
Κεκαθαρισμένο ύδωρ

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

15 μήνες

Διάρκεια ζωής μετά το πρώτο άνοιγμα: 4 εβδομάδες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C – 8 °C).

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Φυλάσσετε μακριά από φωτιά.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Σωληνάριο αλουμινίου με πόμα από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας.

Συσκευασία: 1 σωληνάριο που περιέχει 10 g γέλης.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Το φαρμακευτικό προϊόν που τυχόν απομένει καθώς και τα υλικά που χρησιμοποιήθηκαν για τη χορήγησή του, πρέπει να καταστρέφονται σύμφωνα με τη διαδικασία που ισχύει για τους κυτταροτοξικούς παράγοντες και σε συμμόρφωση με την τρέχουσα νομοθεσία που αφορά την απόρριψη των επικίνδυνων αποβλήτων.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/23/1723/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

MSK Pharmalogistic GmbH
Donnersbergstraße 4
64646 Heppenheim
Γερμανία

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Hyftor 2 mg/g γέλη
σιρόλιμους

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε γραμμάριο γέλης περιέχει 2 mg σιρόλιμους.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: Καρβομέρη, άνυδρη αιθανόλη, τριαιθανολαμίνη και κεκαθαρμένο ύδωρ.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Γέλη
10 g

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για δερματική χρήση μόνο.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

Απορρίψτε το σωληνάριο 4 εβδομάδες μετά το πρώτο άνοιγμα.

Ημερομηνία ανοίγματος:
Ημερομηνία απόρριψης:

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Φυλάσσετε μακριά από φωτιά.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/23/1723/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Hyftor

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΣΩΛΗΝΑΡΙΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Hyftor 2 mg/g γέλη
σιρόλιμους
Για δερματική χρήση μόνο.

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

Απορρίψτε το σωληνάριο 4 εβδομάδες μετά το πρώτο άνοιγμα.

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ

10 g

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Φυλάσσετε σε ψυγείο

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Hyftor 2 mg/g γέλη σιρόλιμους

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Hyftor και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Hyftor
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Hyftor
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Hyftor
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Hyftor και ποια είναι η χρήση του

Το Hyftor περιέχει τη δραστική ουσία σιρόλιμους, η οποία είναι ένα φάρμακο που μειώνει τη δραστηριότητα του ανοσοποιητικού συστήματος.

Στους ασθενείς με οξώδη σκλήρυνση, μια πρωτεΐνη που ρυθμίζει το ανοσοποιητικό σύστημα, η m-TOR, είναι υπερδραστήρια. Εμποδίζοντας τη δραστηριότητα της m-TOR, το Hyftor ρυθμίζει την κυτταρική ανάπτυξη και μειώνει τον αριθμό ή το μέγεθος των αγγειοϊνωμάτων.

Το Hyftor είναι ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων και παιδιών από την ηλικία των 6 ετών με αγγειοίωμα του προσώπου που προκαλείται από οξώδη σκλήρυνση. Η οξώδης σκλήρυνση είναι μια σπάνια γενετική νόσος που προκαλεί την ανάπτυξη μη καρκινικών όγκων σε διάφορα όργανα του σώματος, συμπεριλαμβανομένων του εγκεφάλου και του δέρματος. Η νόσος προκαλεί αγγειοϊνώματα του προσώπου, μη καρκινικές βλάβες (νεοπλασίες) στο δέρμα και στους βλεννογόνους (υγρές επιφάνειες στο σώμα, όπως είναι η εσωτερική επιφάνεια του στόματος) του προσώπου, σε πολλούς ασθενείς.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Hyftor

Μην χρησιμοποιήσετε το Hyftor σε περίπτωση αλλεργίας στο σιρόλιμους ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν χρησιμοποιήσετε το Hyftor εάν έχετε:

- εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα
- σοβαρά μειωμένη ηπατική λειτουργία

Αποφεύγετε την επαφή του Hyftor με τα μάτια, με την εσωτερική επιφάνεια του στόματος και της μύτης, ή με πληγές. Ομοίως, δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ερεθισμένο δέρμα, ή σε δέρμα με λοίμωξη ή που έχει υποστεί βλάβη.

Σε περίπτωση τυχαίας επαφής, συνιστάται να ξεπλένετε αμέσως τη γέλη.

Αποφεύγετε την έκθεση στο άμεσο ηλιακό φως του δέρματος που υποβάλλεται σε θεραπεία με το Hyftor, επειδή μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες στο δέρμα. Αυτό αφορά τόσο το φυσικό όσο και το τεχνητό (για παράδειγμα στο σολάριουμ) ηλιακό φως. Ο γιατρός σας θα σας συμβουλεύσει σχετικά με την κατάλληλη προστασία από τον ήλιο, όπως είναι η χρήση αντηλιακού και ενδυμάτων για την κάλυψη του δέρματος ή η χρήση καλυμμάτων κεφαλής.

Παιδιά

Το Hyftor δεν συνιστάται για παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών, επειδή το προϊόν δεν έχει μελετηθεί επαρκώς σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα.

Άλλα φάρμακα και Hyftor

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν χρησιμοποιείτε, έχετε πρόσφατα χρησιμοποιήσει ή μπορεί να χρησιμοποιήσετε άλλα φάρμακα.

Μην αλείφετε με άλλα φάρμακα την περιοχή του δέρματος που υποβάλλεται σε θεραπεία με το Hyftor.

Κύηση και θηλασμός

Το Hyftor δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός αν ο γιατρός σας κρίνει ότι τα οφέλη της θεραπείας είναι μεγαλύτερα από τους κινδύνους. Δεν υπάρχουν στοιχεία σχετικά με τη χρήση του Hyftor σε έγκυο γυναίκα.

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Hyftor.

Δεν είναι γνωστό εάν το σιρόλιμους απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα μετά τη θεραπεία με το Hyftor. Εσείς και ο γιατρός σας πρέπει να αποφασίσετε εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/θα αποφευχθεί η θεραπεία με το Hyftor, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί σας και το όφελος της θεραπείας για εσάς.

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Αυτό το φάρμακο δεν αναμένεται να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Το Hyftor περιέχει αλκοόλη

Αυτό το φάρμακο περιέχει 458 mg αλκοόλης (αιθανόλη) σε κάθε γραμμάριο. Μπορεί να προκαλέσει αίσθημα καψίματος όταν επαλείφεται σε δέρμα που έχει υποστεί βλάβη.

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Hyftor

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Η συνιστώμενη δόση είναι

Ο γιατρός ή ο φαρμακοποιός σας θα σας δείξει πόση ποσότητα γέλης πρέπει να χρησιμοποιείτε.

Συνιστάται λωρίδα γέλης μήκους περίπου 0,5 cm δύο φορές την ημέρα για μια βλάβη περίπου 7 επί 7 cm (50 cm²).

Η μέγιστη συνιστώμενη δόση στο πρόσωπο είναι η εξής:

- παιδιά 6 έως 11 ετών: όχι περισσότερο από μια λωρίδα γέλης μήκους 1 cm δύο φορές την ημέρα
- ενήλικες και παιδιά από 12 ετών: όχι περισσότερο από μια λωρίδα γέλης μήκους 1,25 cm δύο φορές την ημέρα

Τρόπος επάλειψης της γέλης

Απλώστε μια λεπτή στρώση Hyftor δύο φορές την ημέρα (πρωί και βράδυ) στην προσβεβλημένη περιοχή του δέρματος και τρίψτε την απαλά. Η επάλειψη πρέπει να γίνεται μία φορά το πρωί και μία φορά το βράδυ πριν από τον ύπνο. Περιορίστε τη χρήση στις περιοχές του δέρματος που έχουν προσβληθεί από αγγειοίωμα. Μην καλύπτετε το προσβεβλημένο δέρμα μετά την επάλειψη του Hyftor.

Πλένετε προσεκτικά τα χέρια σας πριν και αμέσως μετά τη χρήση της γέλης για την αποφυγή ακούσιας διασποράς ή κατάποσης.

Διάρκεια χρήσης

Ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει για πόσο χρονικό διάστημα πρέπει να χρησιμοποιήσετε το Hyftor.

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Hyftor από την κανονική

Το Hyftor επαλείφεται στο δέρμα και η απορρόφηση μέσα στον οργανισμό είναι ελάχιστη. Αυτό καθιστά την περίπτωση υπερδοσολογίας πολύ απίθανη.

Εάν επαλείψετε μια βλάβη με υπερβολική ποσότητα γέλης, σκουπίστε προσεκτικά την περίσσεια γέλης με χαρτοπετσέτα και πετάξτε την.

Εάν εσείς ή κάποιο άλλο άτομο καταπιείτε κατά λάθος γέλη, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας αμέσως.

Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το Hyftor

Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το φάρμακο το πρωί, επαλείψτε τη γέλη αμέσως μόλις το θυμηθείτε και πριν από το βραδινό γεύμα της ίδιας ημέρας. Μετά το βραδινό γεύμα, χορηγείτε το Hyftor πριν από τη νυχτερινή κατάκλιση τη συγκεκριμένη ημέρα. Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το φάρμακο πριν από τη νυχτερινή κατάκλιση, παραλείψτε τη συγκεκριμένη δόση. Μην επαλείψετε περισσότερη γέλη για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Hyftor

Ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει για πόσο χρονικό διάστημα πρέπει να χρησιμοποιήσετε το Hyftor και τότε μπορείτε να σταματήσετε τη θεραπεία. Μη σταματήσετε να το χρησιμοποιείτε χωρίς να συμβουλευτείτε τον γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- ξηροδερμία
- φαγούρα
- ακμή
- ερεθισμός της θέσης εφαρμογής, όπως κοκκίνισμα, κάψιμο ή τσούξιμο, φαγούρα, πρήξιμο ή/και μούδιασμα

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- αιμορραγία της θέσης εφαρμογής
- μη φυσιολογική αίσθηση, μεταξύ άλλων της θέσης εφαρμογής, όπως μούδιασμα, τσίμπημα, μυρμήγκιασμα και φαγούρα
- πρήξιμο της θέσης εφαρμογής
- έκζεμα το οποίο χαρακτηρίζεται από αλλαγές που συμβαίνουν όταν το δέρμα γίνεται αφύσικα

- ξηρό, κόκκινο, κνησμώδες και σκασμένο
- δερματική κύστη (μια κύστη που περιέχει συμπαγή ιστό ή δομές όπως τρίχες)
- εξάνθημα, εξάνθημα κνησμώδες
- ξεφλούδισμα του δέρματος
- ερεθισμός δέρματος
- κοκκίνισμα
- αιμορραγία του δέρματος
- δερματίτιδα (φλεγμονή του δέρματος), συμπεριλαμβανομένων της δερματίτιδας από επαφή (φλεγμονή του δέρματος μετά την επαφή με το φάρμακο), δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή (φλεγμονή του δέρματος με μικρά εξογκώματα που μοιάζουν με ακμή), δερματίτιδα σμηγματοροϊκή (δερματική πάθηση που επηρεάζει το κεφάλι με φολιδωτό και κόκκινο δέρμα), ηλιακή δερματίτιδα (φλεγμονή του δέρματος μετά την έκθεση στο ηλιακό φως)
- ξηρό, σκληρό και φολιδωτό δέρμα
- καντήλες
- οζίδια
- δοθιήνες
- τριχοφυτία ποικιλόχρους (μυκητιασική λοίμωξη του δέρματος)
- φλεγμονή της εσωτερικής επιφάνειας του στόματος
- αυξημένη ευαισθησία στο φως
- κοκκίνισμα του βλεφάρου
- ερυθρό μάτι
- ερεθισμός του ματιού
- επιπεφυκίτιδα (ερυθρότητα και ενόχληση στο μάτι)
- φλεγμονή των τριχοθυλακίων
- αισθήσεις όπως μούδιασμα, μυρμήγκιασμα και τσίμπημα από καρφίτσες και βελόνες
- ρινική δυσφορία

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Hyftor

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στο σωληνάριο μετά την EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C – 8 °C).

Φυλάσσετε στο αρχικό σωληνάριο για να προστατεύεται από το φως.

Φυλάσσετε μακριά από φωτιά.

Πετάξτε το σωληνάριο και τυχόν γέλη που έχει απομείνει 4 εβδομάδες μετά το άνοιγμα.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Hyftor

- Η δραστική ουσία είναι το σιρόλιμους. Κάθε γραμμάριο γέλης περιέχει 2 mg σιρόλιμους
- Τα άλλα συστατικά είναι καρβομέρη, άνυδρη αιθανόλη, τριαιθανολαμίνη και κεκαθαρμένο ύδωρ (βλ. παράγραφο 2 «Το Hyftor περιέχει αλκοόλη»).

Εμφάνιση του Hyftor και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Hyftor είναι διαφανής, άχρωμη γέλη. Παρέχεται σε σωληνάριο αλουμινίου που περιέχει 10 g γέλης.

Συσκευασία: 1 σωληνάριο

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

MSK Pharmalogistic GmbH
Donnersbergstraße 4
64646 Heppenheim
Γερμανία

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.