

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Hyftor 2 mg/g geeli

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi gramma geeliä sisältää 2 mg sirolimuusia.

### Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi gramma geeliä sisältää 458 mg etanolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Geeli

Väritön, läpinäkyvä geeli.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Hyftor on tarkoitettu tuberoosiskleroosiin liittyvän kasvojen angiofibrooman hoitoon aikuisille ja vähintään 6 vuoden ikäisille pediatriksille potilaille.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Tätä lääkevalmistetta levitetään hoitoalueelle kahdesti vuorokaudessa (aamulla ja nukkumaan mennessä). Valmistetta saa levittää vain niille ihoalueille, joilla on angiofibroomaa.

Kasvoille levitettävä annos on 125 mg geeliä (tai 0,5 cm geeliä, joka vastaa 0,25 mg:aa sirolimuusia) per 50 cm<sup>2</sup>:n leesio.

Kasvoille levitettävä suurin suositeltu vuorokausiannos on:

- Potilaiden, joiden ikä on 6–11 vuotta, tulee käyttää enintään 600 mg geeliä (1,2 mg sirolimuusia), joka vastaa noin 2 cm geeliä vuorokaudessa.
- Potilaiden, joiden ikä on  $\geq 12$  vuotta, tulee käyttää enintään 800 mg geeliä (1,6 mg sirolimuusia), joka vastaa noin 2,5 cm geeliä vuorokaudessa.

Annos jaetaan tasan kahden antokerran kesken.

#### Annoksen unohtuminen

Jos aamulla otettava ensimmäinen annos unohtuu, valmistetta on levitettävä välittömästi kun asia huomataan, kunhan se tapahtuu samana päivänä ennen päivällisaikaa. Muussa tapauksessa kyseisenä päivänä otetaan vain ilta-annos. Jos ilta-annos unohtuu, sitä ei pidä ottaa myöhemmin.

## Erityisryhmät

### *Iäkkäät*

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille ( $\geq 65$ -vuotiaille) (ks. kohta 5.2).

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tehty muodollisia tutkimuksia. Annoksen muuttaminen ei kuitenkaan ole tarpeen tässä ryhmässä, sillä systeeminen sirolimuusialtistus on vähäistä Hyftor-valmistetta käyttävillä potilailla.

### *Maksan vajaatoiminta*

Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tehty muodollisia tutkimuksia. Annoksen muuttaminen ei kuitenkaan ole tarpeen tässä ryhmässä, sillä systeeminen sirolimuusialtistus on vähäistä Hyftor-valmistetta käyttävillä potilailla (ks. kohta 4.4).

### *Pediatriset potilaat*

Annostus on sama aikuisilla ja vähintään 12 vuoden ikäisillä lapsilla (yhteensä enintään 800 mg geeliä vuorokaudessa).

Enimmäisannos 6–11 vuoden ikäisille potilaille on yhteensä 600 mg geeliä vuorokaudessa.

Hyftor-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 6 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdassa 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

## Antotapa

Vain iholle.

Valmistetta saa levittää vain niille kasvojen alueille, joilla on angiofibroomamuutoksia (ks. kohta 4.4).

Ohut kerros geeliä levitetään hoitoalueelle ja hierotaan varovasti ihoon.

Hoitoaluetta ei saa peittää.

Geeliä ei saa levittää silmien ympärille eikä silmäluomille (ks. kohta 4.4).

Jos hoitovaikutusta ei havaita 12 viikon jälkeen, Hyftor-valmisteen käyttö on lopetettava.

Kädet on pestävä huolellisesti ennen geelin levittämistä ja sen jälkeen sen varmistamiseksi, ettei käsiin jää geeliä, joka voisi vahingossa tulla niellyksi tai altistaa jonkin muun kehon osan tai jonkun toisen henkilön sirolimuusille.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

### Potilaat, joiden immuunipuolustus on heikentynyt

Vaikka systeeminen altistus on paljon pienempi paikallisen Hyftor-hoidon jälkeen kuin systeemisen sirolimuusihoidon jälkeen, geeliä ei varmuuden vuoksi pidä käyttää aikuisille ja lapsille, joiden immuunipuolustus on heikentynyt.

### Limakalvot ja vaurioitunut iho

Hyftor-valmistetta ei saa levittää haavoille, ärtyneelle iholle eikä alueille, joilla on kliinisesti diagnosoitu ihoinfektio, eikä sitä saa käyttää potilaille, joilla on tiedossa olevia ihon suojakerroksen häiriöitä.

Valmisteen pääsyä silmiin tai limakalvoille (suuhun, nenään) on vältettävä. Siksi geeliä ei saa levittää

silmien ympärille eikä silmäluomille.

### Valoherkkyys

Hyftor-hoidoa saaneilla potilailla on todettu valoherkkyysreaktioita (ks. kohdat 4.8 ja 5.3). Siksi potilaiden tulee välttää altistumista luonnolliselle tai keinotekoiselle auringonvalolle hoidon aikana. Lääkärin on ohjeistettava potilasta asianmukaisesta suojautumisesta auringolta, kuten auringossa oleskelun minimoinnista, aurinkovoiteen käytöstä ja ihon peittämisestä asianmukaisilla vaatteilla ja/tai päähineellä.

### Ihosityöpä

Ihosityöpää on todettu prekliinisissä tutkimuksissa pitkäkestoisen, suun kautta annetun sirolimuusihoiton jälkeen (ks. kohta 5.3) sekä potilailla, jotka saavat systeemistä immunosuppressiohoitoa. Systeeminen altistus on paljon pienempi sirolimuusigeelihoiton kuin systeemisen sirolimuusihoiton aikana, mutta valoherkkyuden ehkäisemiseksi potilaiden tulisi minimoida altistumisensa luonnolliselle tai keinotekoiselle auringonvalolle tai välttää sitä hoidon aikana yllä mainituilla keinoilla.

### Lymfoproliferatiiviset häiriöt

Potilailla on raportoitu immunosuppressiivisten lääkkeiden pitkäkestoisen systeemisen käytön aiheuttamia lymfoproliferatiivisia häiriöitä.

### Vaikea maksan vajaatoiminta

Sirolimuusi metaboloituu maksassa, ja pitoisuudet veressä ovat pienet paikallisen annostelun jälkeen. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoito on lopetettava varmuuden vuoksi, jos mahdollisia systeemisiä haittavaikutuksia todetaan.

### Hyperlipidemia

Etenkin suun kautta annetun sirolimuusihoiton aikana on todettu seerumin kolesteroli- tai triglyseridipitoisuuksien suurenemista. Jos potilaalla on ennestään hyperlipidemia, veren lipidiarvoja on seurattava säännöllisesti sirolimuusigeelihoiton aikana.

### Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

#### Etanoli

Tämä lääkevalmiste sisältää 458 mg etanolia per gramma. Saattaa aiheuttaa polttelua vahingoittuneilla ihoalueilla.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Sirolimuusi metaboloituu suurelta osin CYP3A4-isoentsyymien vaikutuksesta, ja se on monilääke-effluksipumppu P-glykoproteiinin (P-gp) substraatti. Lisäksi sirolimuusin on osoitettu estävän ihmisen maksan mikrosomaalisia sytokromeja P450 CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ja CYP3A4/5 *in vitro*. Systeeminen altistus on vähäistä paikallisen annostelun jälkeen, joten kliinisesti merkityksellisiä yhteisvaikutuksia ei ole odotettavissa, mutta Hyftor-valmisteen käytössä on syytä noudattaa varovaisuutta, jos potilas saa samanaikaisesti lääkevalmisteita, joihin nämä seikat vaikuttavat. Potilasta on seurattava mahdollisten haittavaikutusten varalta, ja jos niitä todetaan, hoito on keskeytettävä.

Aurinkovoidetta lukuun ottamatta kasvojen angiofibroomamuutoksille ei saa levittää mitään muita

paikallishoitoja hoidon aikana.

### Rokotukset

Rokotusten teho voi jäädä tavallista heikommaksi Hyftor-hoidon aikana. Elävien rokotteiden käyttöä on vältettävä hoidon aikana.

### Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet

Hyftor-valmisteella ja suun kautta otettavilla ehkäisyvalmisteilla ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia. Koska systeeminen sirolimuusialtistus on vähäistä paikallisen Hyftor-hoidon aikana, farmakokineettiset lääkeyhteisvaikutukset ovat epätodennäköisiä. Mahdollisia farmakokinetiikan muutoksia, jotka saattavat vaikuttaa suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden tehoon pitkäkestoisen Hyftor-hoidon aikana, ei voida täysin poissulkea. Siksi potilaita tulee kehottaa käyttämään ei-hormonaalista ehkäisyä hoidon aikana.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja Hyftor-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta systeemisen annon jälkeen (ks. kohta 5.3). Hyftor-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei raskaana olevan potilaan kliininen tilanne edellytä hoitoa sirolimuusilla.

### Imetys

Saatavilla olevat farmakokineettiset tiedot rotista ovat osoittaneet systeemisesti annetun sirolimuusin erittyvän maitoon. Ei tiedetä, erittyykö sirolimuusi ihmisen rintamaitoon, mutta kliiniset tiedot ovat osoittaneet, että systeeminen altistus on vähäistä Hyftor-valmisteen annostelun jälkeen. On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Hyftor-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

### Hedelmällisyys

Joillakin systeemistä sirolimuusihoidon saavilla potilailla on todettu siittiöiden laadun heikentymistä. Nämä vaikutukset olivat useimmissa tapauksissa palautuvia systeemisen sirolimuusihoidon lopettamisen jälkeen.

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Hyftor-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

## **4.8 Haittavaikutukset**

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat ihoärsytystapahtumat, mukaan lukien hoitoalueen ärsytys (34,7 %), kuiva iho (33,7 %), akne (19,4 %) ja kutina (11,2 %). Nämä tapahtumat olivat yleensä vaikeusasteeltaan lieviä tai keskivaikeita. Ne eivät olleet vakavia eivätkä johtaneet hoidon lopettamiseen.

### Haittavaikutustaulukko

Kliinisissä tutkimuksissa raportoidut haittavaikutukset on lueteltu taulukossa 1 elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ); yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ), tuntematon

(koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

**Taulukko 1: Haittavaikutukset**

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Hyvin yleinen</b>	<b>Yleinen</b>
Infektiot		Sidekalvotulehdus Karvatuppitulehdus Furunkkeli Tinea versicolor
Silmät		Silmä-ärsytys Silmäluomen punoitus Silmän verekyys
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Epämiellyttävä tunne nenässä
Ruoansulatuselimistö		Suutulehdus
Iho ja ihonalainen kudος	Kuiva iho Kutina Akne	Asteatoosi Dermatiitti Kosketusihottuma Aknen kaltainen ihottuma Ihokysta Ekseema Papula Valoherkkyysreaktio Kutiseva ihottuma Seborrooinen ihottuma Aurinkoihottuma Nokkosihottuma Kseroderma Punoitus Ihottuma Ihon kesiminen Ihoärsytys Ihoverenvuoto
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hoitoalueen ärsytys	Hoitoalueen verenvuoto Hoitoalueen parestesia Hoitoalueen turvotus
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot		Ihon hiertymä

#### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

##### Hoitoalueen ärsytys

Lievää tai kohtalaisen voimakasta hoitoalueen ärsytystä esiintyi 34,7 %:lla potilaista, jotka saivat sirolimuusigeelihoitoa kliinisissä tutkimuksissa. Hoitoalueen ärsytys ei vaatinut lääkehoidon lopettamista.

##### Kuiva iho

Lievää tai kohtalaisen voimakasta ihon kuivumista esiintyi 33,7 %:lla potilaista, jotka saivat sirolimuusigeelihoitoa kliinisissä tutkimuksissa. Ihon kuivuminen ei vaatinut lääkehoidon lopettamista.

##### Akne

Aknea raportoitiin yhteensä 19,4 %:lla potilaista, jotka saivat sirolimuusigeelihoitoa kliinisissä tutkimuksissa. Akne oli vaikeusasteeltaan lievää tai keskivaikeaa; vaikeaa aknea ei raportoitu. Akne /

aknen kaltainen ihottuma ei vaatinut lääkehoidon lopettamista.

### Kutina

Lievää tai kohtalaisen voimakasta kutinaa esiintyi 11,2 %:lla potilaista, jotka saivat sirolimuusigeelihoitoa kliinisissä tutkimuksissa. Kutina ei vaatinut lääkehoidon lopettamista.

### Pediatriset potilaat

Kliinisessä kehitysohjelmassa lääkkeen turvallisuudessa ei havaittu eroa 6 vuotta täyttäneiden pediatristen potilaiden ja aikuispotilaiden välillä. Mukana oli 27 iältään  $\leq$  18-vuotiasta potilasta, jotka osallistuivat vaiheen III tutkimukseen (Hyftor: n = 13), ja 50 iältään  $\leq$  18-vuotiasta potilasta, jotka osallistuivat pitkäaikaistutkimukseen (Hyftor: kaikki).

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

Jos valmistetta niellään vahingossa, potilaalle voi olla syytä antaa yleistä elintoimintoja tukevaa hoitoa. Huonon vesiliukoisuuden ja suuren erytrosyytteihin ja plasman proteiineihin sitoutuvuuden vuoksi sirolimuusi ei ole merkittävässä määrin poistettavissa dialyysillä.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunosuppressantit, selektiiviset immunosuppressantit, ATC-koodi: ei vielä määriteltä

### Vaikutusmekanismi

Sirolimuusin tarkkaa vaikutusmekanismia tuberoosiskleroosiin liittyvän kasvojen angiofibrooman hoidossa ei tunneta.

Yleisesti ottaen sirolimuusi estää mTOR:n aktivaation. mTOR on seriini-treoniiniproteiinikinaasi, joka kuuluu fosfatidyli-inositoli-3-kinaaseihin (PI3K) liittyviin kinaaseihin ja säätelee solujen aineenvaihduntaa, kasvua ja lisääntymistä. Soluissa sirolimuusi muodostaa immunosuppressiivisen kompleksin sitoutuessaan immunofiliiniin, FK:ta sitovaan proteiiniin 12 (FKBP-12). Tämä kompleksi sitoutuu mTOR:iin ja estää sen aktivaation.

### Kliininen teho ja turvallisuus

Sirolimuusigeeliä arvioitiin vaiheen III satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa (NPC-12G-1).

Tähän tutkimukseen otetut potilaat olivat  $\geq$  6-vuotiaita, ja heillä oli diagnosoitu tuberoosiskleroosi ja  $\geq$  3 kasvojen punoittavaa angiofibroomamuutosta (AF), joiden läpimitta oli  $\geq$  2 mm. Potilaat eivät olleet saaneet aiemmin laserhoitoa tai kirurgista hoitoa. Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla oli angiofibroomamuutoksessa tai sen ympärillä kliinisiä löydöksiä, kuten eroosiota, haavaumia tai ihottumaa, jotka olisivat voineet vaikuttaa turvallisuuden tai tehon arviointeihin.

Sirolimuusigeeliä (tai vastaavaa lumelääkettä) levitettiin kasvojen AF-muutoksille kaksi kertaa

vuorokaudessa 12 viikon ajan. Hoidettavalle ihoalueelle annostellun Hyftor-geelin määrä oli 125 mg (vastaa 0,25 mg:aa sirolimuusia) per 50 cm<sup>2</sup>. Muut lääkevalmisteet, joilla voisi olla odotettavissa olevia hoidollisia vaikutuksia tuberoosiskleroosiin liittyvään AF:ään, olivat kiellettyjä.

Tutkimukseen otettiin yhteensä 62 potilasta (sirolimuusigeeliryhmään 30 ja lumeryhmään 32). Potilaiden keskimääräinen ikä oli sirolimuusigeeliryhmässä 21,6 vuotta ja lumeryhmässä 23,3 vuotta, ja 44 % tutkimuksen koko populaatiosta oli pediatria potilaita.

Tutkimuksen tuloksissa sirolimuusigeeliryhmässä todettiin viikolla 12 tilastollisesti merkitsevää paranemista yhdistetyissä AF-muuttujissa (määriteltiin AF-muutosten koon ja AF-punoituksen samanaikaiseksi paranemiseksi) lumeryhmään verrattuna riippumattoman arviointilautakunnan (IRC) arvion perusteella. Hoitovasteen saavuttaneiden prosenttiosuus, eli niiden potilaiden osuus, joiden tila oli parantunut tai parantunut huomattavasti, oli sirolimuusigeeliryhmässä 60 % ja lumeryhmässä 0 % (ks. taulukko 2).

**Taulukko 2: Tehotulokset tutkimuksessa NPC-12G-1: yhdistettyjen AF-muuttujien paraneminen IRC:n arvion mukaan viikolla 12**

	Sirolimuusigeeli	Lumelääke
Potilaat, n (%)	30 (100,0)	32 (100,0)
Parantunut huomattavasti	5 (16,7)	0
Parantunut	13 (43,3)	0
Parantunut hieman	11 (36,7)	5 (15,6)
Ei muutosta	1 (3,3)	26 (81,3)
Pahentunut hieman	0	0
Pahentunut	0	0
Ei arvioitu	0	1 (3,1)
p-arvo (Wilcoxonin järjestyssummatesti)	< 0,001	

AF-muutosten koko viikolla 12 lähtötilanteeseen verrattuna oli parantunut huomattavasti tai parantunut 60 %:lla (95 %:n luottamusväli (CI): 41–77 %) sirolimuusigeelihoitoa saaneista potilaista vs. 3 %:lla (95 %:n CI: 0–11 %) lumelääkettä saaneista potilaista. AF-muutosten punoitus viikolla 12 lähtötilanteeseen verrattuna (IRC:n arvioimana) oli parantunut huomattavasti tai parantunut 40 %:lla (95 %:n CI: 23–59 %) sirolimuusigeelihoitoa saaneista potilaista vs. 0 %:lla (95 %:n CI: 0–11 %) lumelääkettä saaneista potilaista. Taulukossa 3 on yhteenveto tehosta eri ikäryhmissä.

**Taulukko 3: Tehotulokset tutkimuksessa NPC-12G-1: yhdistettyjen AF-muuttujien paraneminen IRC:n arvion mukaan viikolla 12, stratifiointi iän perusteella. Esitettyjen tietojen mukaan lopputulos oli ”parantunut huomattavasti” ja ”parantunut”.**

	Sirolimuusigeeli	Lumelääke	p-arvo*
6–11 vuotta	5/6 (83,3 %)	0/6 (0,0 %)	0,004
12–17 vuotta	6/7 (85,7 %)	0/6 (0,0 %)	0,010
≥ 18 vuotta	7/17 (41,2 %)	0/20 (0,0 %)	0,000

\* Wilcoxonin 2 näytteen testi

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

Angiofibroomapotilailla tehdyssä vaiheen III tutkimuksessa 70 %:lla potilaista todettiin mitattavissa olevia plasman sirolimuusipitoisuuksia 12 viikkoa kestäneen hoidon jälkeen (vaihteluväli 0,11–0,50 ng/ml). Verinäytteitä otettiin 52 viikkoa kestäneessä pitkäaikaistutkimuksessa etukäteen määritettyinä ajankohtina. Missä tahansa vaiheessa mitattu sirolimuusin enimmäispitoisuus oli aikuispotilailla 3,27 ng/ml ja pediatria potilailla 1,80 ng/ml.



## Jakautuminen

Systemisesti annetun sirolimuusin terminaalinen puoliintumisaika munuaissiirteiden saaneilla potilailla, joiden tila oli vakaa, oli  $62 \pm 16$  tuntia useiden suun kautta annettujen annosten jälkeen. Veri/plasma-suhde on 36, mikä osoittaa, että sirolimuusi jakautuu laajalti muodostuneisiin verisoluihin.

## Biotransformaatio

Sirolimuusi on sekä sytokromi CYP3A4:n että P-gp:n substraatti. Sirolimuusi metaboloituu laajalti O-demetylaation ja/tai hydroksylaation kautta. Kokoverestä on todettavissa seitsemän päämetaboliittia, mm. hydroksyyli, demetyyli ja hydroksidemetyyli. Sirolimuusi on pääkomponentti ihmisen kokoveressä ja vastaa yli 90-prosenttisesti immunosuppressiivisesta vaikutuksesta.

## Eliminaatio

Sirolimuusi erittyy pääasiassa maksan/ulosteen kautta. Kun terveille vapaaehtoisille annettiin kertannos [ $^{14}\text{C}$ ]-merkittyä sirolimuusia, suurin osa (91,1 %) radioaktiivisuudesta mitattiin ulosteesta ja vain vähäinen määrä (2,2 %) erittyi virtsaan.

## Erityisryhmät

### Iäkkäät

Sirolimuusigeelillä suoritetuissa tutkimuksissa ei ollut mukana yli 65-vuotiaita potilaita, joten tästä ikäryhmästä ei ole saatavana farmakokineettisiä tietoja (ks. kohta 4.2).

### Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole saatavana farmakokineettisiä tietoja.

### Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole saatavana farmakokineettisiä tietoja.

### Pediatriset potilaat

Veren sirolimuusipitoisuuksia koskevat kuvailevat tilastotiedot eivät paljastaneet oleellisia eroja aikuispotilailta, 6–11-vuotiailta pediatrisilta potilailta ja 12–17-vuotiailta pediatrisilta potilailta annoksen jälkeen otetuissa näytteissä 4 ja 12 viikkoa kestäneen hoidon jälkeen.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

### Toistuvan altistuksen aiheuttama toksisuus ja paikallinen siedettävyyys

Kun makakeille annettiin 2 mg/g ja 8 mg/g sirolimuusigeeliä kahdesti vuorokaudessa 9 kuukauden ajan, seuraavia toksisia vaikutuksia todettiin yhdellä 8 mg/g geeliä saaneella uroksella ja yhdellä 2 mg/g geeliä saaneella naaraalla altistustasoilla, jotka olivat samaa luokkaa kuin sirolimuusin systeemisen annon jälkeen ja joilla voi olla merkitystä kliinisen käytön kannalta: umpisuolitulehdus, paksusuolitulehdus ja peräsuolitulehdus, proksimaalisen munuaistiehyen epiteelin vakuolisaatio, distaalisen munuaistiehyen ja kokoojaputkien laajeneminen, lisämunuaisten suureneminen ja juostevelyöhykkeen hypertrofia/eosinofilia, luuydinsolujen niukkuus, kateenkorvan, imusolmukkeiden ja pernan valkoisen massan atrofia, eksokriinisen haiman ja leuanalussytkirauhasen asinaarinen atrofia.

Systemisen sirolimuusihoidon jälkeen todettiin haiman saarekesolujen vakuolisaatiota, siementiehyiden degeneraatiota, maha-suolikanavan haavaumia, luunmurtumia ja uudisluun

muodostumista, maksan hematopoeesia ja keuhkojen fosfolipidoosia.

Marsuilla tehdyissä, paikallista siedettävyyttä koskeneissa tutkimuksissa todettiin valoherkkyiden kaltaisia reaktioita.

### Mutageenisuus

Sirolimuusi ei ollut mutageeninen bakteerien käänteismutaatiotesteissä, kiinanhamsterin munasarjasolujen kromosomipoikkeavuustestissä eikä hiiren lymfoomasolujen mutaatiotestissä *in vitro*, eikä hiiren mikrotumatestissä *in vivo*.

### Karsinogeenisuus

Hiirillä ja rotilla tehdyissä, systeemisesti annostellun sirolimuusin pitkäaikaiskarsinogeenisuutta selvittäneissä tutkimuksissa lymfoomien ilmaantuvuus (uros- ja naarashiirillä), maksasoluadenoomien ja -karsinoomien ilmaantuvuus (uroshiirillä) sekä granulosityttisen leukemian ilmaantuvuus (naarashiirillä) suurenivat. Hiirillä krooniset ulseratiiviset ihomuutokset lisääntyivät. Muutokset saattavat liittyä krooniseen immunosuppressioon. Rotilla havaittiin kivesten välisoluadenoomia.

Hiirillä tehty kaksivaiheinen ihon karsinogeneesin biotesti ei paljastanut ihomassojen kehittymistä 2 mg/g tai 8 mg/g sirolimuusigeelin käytön jälkeen, mikä viittaa siihen, ettei sirolimuusigeeli edistä ihon karsinogeneesiä, kun sitä annostellaan dimetyylibents[a]antraseenillä (DMBA) toteutetun alkuhoidon jälkeen.

### Lisääntymistoksisuus

Lisääntymistoksisuustutkimuksissa, joissa sirolimuusia annettiin systeemisesti, havaittiin urosrottien hedelmällisyyden heikkenemistä. Rotilla tehdyssä, 13 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa raportoitiin osittain korjaantuvaa siittiöiden määrän vähenemistä. Kivesten painon pienenemistä ja/tai histologisia muutoksia (esim. tubulusatrofiaa ja tubulusten jättisoluja) todettiin rotilla ja yhdessä apinatutkimuksessa. Rotilla sirolimuusi aiheutti alkio-/sikiötoksisuutta, mikä ilmeni kuolleisuutena ja sikiöiden painon pienenemisenä (ja siihen liittyvänä luuston luutumisen viivästyminenä).

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Karbomeeri  
Vedetön etanoli  
Trolamiini  
Puhdistettu vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

15 kuukautta

Kesto aika avaamisen jälkeen: 4 viikkoa.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Suojattava tulelta.

#### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Alumiinituubi, jossa suuritiheyspolyeteenistä valmistettu suljin.

Pakkauskoko: 1 tuubi, joka sisältää 10 g geeliä.

#### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Jäljelle jäänyt lääkevalmiste ja sen antoon käytetyt materiaalit on tuhottava sytotoksiin aineisiin sovellettavan menettelyn mukaisesti ja vaarallisen jätteen hävittämistä koskevan, voimassa olevan lainsäädännön mukaisesti.

#### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

#### **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/23/1723/001

#### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

#### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

MSK Pharmalogistic GmbH  
Donnersbergstraße 4  
64646 Heppenheim  
Saksa

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke.

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

### **• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

### **• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Hyftor 2 mg/g geeli  
sirolimuusi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi gramma geeliä sisältää 2 mg sirolimuusia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Apuaineet: Karbomeeri, vedetön etanoli, trolamiini ja puhdistettu vesi.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Geeli  
10 g

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Vain iholle.  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

Hävitä tuubi 4 viikon kuluttua ensimmäisestä avaamisesta.

Avaamispäivä:  
Hävittämispäivä:



**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä jääkaapissa.  
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.  
Suojattava tulelta.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Plusultra pharma GmbH  
Fritz-Vomfelde-Straße. 36  
40547 Düsseldorf  
Saksa

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/23/1723/001

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Hyftor

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
TUUBI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Hyftor 2 mg/g geeli  
sirolimuusi  
Vain iholle.

**2. ANTOTAPA**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

Hävitä tuubi 4 viikon kuluttua ensimmäisestä avaamisesta.

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA**

10 g

**6. MUUTA**

Säilytä jääkaapissa.

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## **Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle**

### **Hyftor 2 mg/g geeli** sirolimuusi

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Hyftor on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Hyftor-valmistetta
3. Miten Hyftor-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Hyftor-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Hyftor on ja mihin sitä käytetään**

Hyftor-valmisteen vaikuttava aine on sirolimuusi, joka on immuunijärjestelmän aktiivisuutta vähentävä lääke.

Tuberoosiskleroosia sairastavilla potilailla immuunijärjestelmää säätelevä m-TOR-proteiini on yliaktiivinen. Hyftor säätelee solujen kasvua ja vähentää angiofibroomien määrää tai pienentää niiden kokoa salpaamalla m-TOR-proteiinin toimintaa.

Hyftor-valmistetta käytetään tuberoosiskleroosiin liittyvän kasvojen angiofibrooman hoitoon aikuisille ja vähintään 6 vuoden ikäisille lapsille. Tuberoosiskleroosi on harvinainen geneettinen sairaus, joka aiheuttaa hyvänlaatuisten kasvaimien kasvua kehon eri elimiin, myös aivoihin ja ihoon. Sairaus aiheuttaa monille potilaille kasvojen angiofibroomia eli kasvojen ihon ja limakalvojen (kehon kosteiden pintojen, kuten suun sisäpinnan) hyvänlaatuisia muutoksia (kasvaimia).

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Hyftor-valmistetta**

**Älä käytä Hyftor-valmistetta** jos olet allerginen sirolimuusille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

##### **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät Hyftor-valmistetta, jos sinulla on

- heikentynyt immuunijärjestelmä
- vaikeasti heikentynyt maksan toiminta.

Vältä päästämästä Hyftor-valmistetta kosketuksiin silmien, suun ja nenän limakalvojen tai haavojen kanssa. Sitä ei myöskään saa käyttää ärtyneelle, tulehtuneelle tai muutoin vaurioituneelle iholle. Jos geeliä pääsee vahingossa näille alueille, se on suositeltavaa pestä välittömästi pois.

Vältä altistamasta Hyftor-valmisteella hoidettua ihoa suoralle auringonvalolle, sillä se voi aiheuttaa ihoon kohdistuvia haittavaikutuksia. Tämä koskee sekä luonnollista että keinotekoisista (esim. solarium) auringonvaloa. Lääkäri kertoo sinulle asianmukaisesta suojautumisesta auringolta, kuten

aurinkovoiteen käytöstä ja ihon peittämisestä vaatteilla ja päähineellä.

### **Lapset**

Hyftor-valmistetta ei suositella alle 6 vuoden ikäisille lapsille, sillä sitä ei ole tutkittu riittävästi tässä ikäryhmässä.

### **Muut lääkevalmisteet ja Hyftor**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Älä levitä muita lääkkeitä Hyftor-valmisteella hoidetulle ihoalueelle.

### **Raskaus ja imetys**

Hyftor-valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana, ellei lääkäri katso, että hoidon hyödyt ovat sen riskejä suuremmat. Ei ole olemassa tietoja Hyftor-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä luotettavaa ehkäisyä Hyftor-hoidon aikana.

Ei tiedetä, erittykö sirolimuusi ihmisen rintamaitoon Hyftor-hoidon jälkeen. Sinun ja lääkärin on päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Hyftor-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapsellesi ja hoidosta koituvat hyödyt sinulle.

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Tällä lääkkeellä ei odoteta olevan vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

### **Hyftor sisältää alkoholia**

Tämä lääkevalmiste sisältää 458 mg alkoholia (etanolia) per gramma. Saattaa aiheuttaa polttelua vahingoittuneilla ihoalueilla.

## **3. Miten Hyftor-valmistetta käytetään**

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

### **Suositteltu annos on**

Lääkäri tai apteekkihenkilökunta näyttää sinulle, paljonko geeliä sinun pitää käyttää.

Suositteltu annos on noin 0,5 cm geeliä kahdesti vuorokaudessa noin 7 x 7 cm:n (50 cm<sup>2</sup>) kokoiseen muutokseen.

Kasvoille levitettävä suurin suositeltu annos on:

- 6–11 vuoden ikäisille lapsille: enintään 1 cm geeliä kahdesti vuorokaudessa
- aikuisille ja vähintään 12 vuoden ikäisille lapsille: enintään 1,25 cm geeliä kahdesti vuorokaudessa

### **Geelin levittäminen**

Levitä ohut kerros Hyftor-valmistetta kahdesti vuorokaudessa (aamulla ja illalla) hoidettavalle alueelle ja hiero se varovasti ihoon. Valmistetta levitetään kerran aamulla ja kerran illalla ennen nukkumaanmenoa. Käytä valmistetta vain ihoalueille, joilla on angiofibroosia. Älä peitä hoidettavaa aluetta Hyftor-valmisteen levittämisen jälkeen.

Pese kädet huolellisesti ennen geelin käyttämistä ja välittömästi sen jälkeen, jotta et vahingossa levitä sitä muualle tai niele sitä.

### **Hoidon kesto**

Lääkäri kertoo, miten pitkään sinun pitää käyttää Hyftor-valmistetta.

### **Jos käytät enemmän Hyftor-valmistetta kuin sinun pitäisi**

Hyftor-valmistetta levitetään iholle, ja sen imeytyminen elimistöön on hyvin vähäistä. Siksi on hyvin epätodennäköistä, että saisit yliannoksen.

Jos levität muutokselle liian paljon geeliä, pyyhi ylimäärä pois paperipyyhkeellä ja hävitä pyyhe.

Jos nielet tai joku muu nielee geeliä vahingossa, ota välittömästi yhteys lääkäriin.

### **Jos unohdat käyttää Hyftor-valmistetta**

Jos unohdat käyttää lääkettä aamulla, levitä geeliä heti kun muistat asian, ennen päivällisaikaa samana päivänä. Päivällisen jälkeen levitä Hyftor-valmistetta vain nukkumaan mennessä sinä päivänä. Jos unohdat käyttää lääkettä nukkumaan mennessä, jätä se annos väliin. Älä levitä enempää geeliä korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

### **Jos lopetat Hyftor-valmisteen käytön**

Lääkäri kertoo, miten pitkään sinun pitää käyttää Hyftor-valmistetta ja milloin voit lopettaa hoidon. Älä lopeta lääkkeen käyttöä keskustelematta siitä ensin lääkärin kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkikihenkilökunnan puoleen.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

### **Hyvin yleinen** (voi esiintyä useammalla kuin 1 henkilöllä 10:stä)

- ihon kuivuminen
- ihon kutina
- akne
- hoitoalueen ärsytys, kuten punoitus, polttelu, kirvely, kutina, turvotus ja/tai tunnottomuus

### **Yleinen** (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä)

- hoitoalueen verenvuoto
- poikkeavat tuntemukset, mukaan lukien hoitoalueella, kuten tunnottomuus, pistely, kihelmöinti ja kutina
- hoitoalueen turvotus
- ekseema, jolle ovat tyypillisiä muutokset, joita esiintyy poikkeavan ihon kuivumisen, punoituksen, kutinan ja halkeilun yhteydessä
- ihokysta (kysta, joka sisältää kiinteää kudosta tai rakenteita, kuten karvoja)
- ihottuma, kutiseva ihottuma
- ihon kesiminen
- ihoärsytys
- punoitus
- ihon verenvuoto
- dermatiitti (ihotulehdus), mukaan lukien kosketusihottuma (ihotulehdus, joka kehittyy ihon jouduttua kosketuksiin lääkkeen kanssa), aknen kaltainen ihottuma (ihotulehdus, johon liittyy pieniä finnin kaltaisia näppylöitä), seborrooinen ihottuma (pään alueella esiintyvä ihosairaus, johon liittyy ihon hilseilyä ja punoitusta), aurinkoihottuma (ihotulehdus, joka kehittyy ihon altistuttua auringonvalolle)
- kuiva, kova ja hilseilevä iho
- nokkosihottuma
- kyhmyt
- paiset
- tinea versicolor (ihon sieni-infektio)

- suun limakalvojen tulehdus
- lisääntynyt valoherkkyys
- silmäluomen punoitus
- silmän punoitus
- silmä-ärsytys
- sidekalvotulehdus (silmän punoitus ja epämiellyttävä tunne silmässä)
- karvatuppitulehdus
- puutumisen, kihelmöinnin tai pistelyn kaltaiset tuntemukset
- epämiellyttävä tunne nenässä

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Hyftor-valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja tuubissa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen.

Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Säilytä alkuperäisessä tuubissa. Herkkä valolle.

Suojattava tulelta.

Hävitä tuubi ja jäljelle jäänyt geeli 4 viikkoa avaamisen jälkeen.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä Hyftor sisältää**

- Vaikuttava aine on sirolimuusi. Yksi gramma geeliä sisältää 2 mg sirolimuusia.
- Muut aineet ovat karbomeeri, vedetön etanoli, trolamiini ja puhdistettu vesi (ks. kohta 2, ”Hyftor sisältää alkoholia”).

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko**

Hyftor on läpinäkyvä, väritön geeli. Se toimitetaan alumiinituubissa, joka sisältää 10 g geeliä.

Pakkauskoko: 1 tuubi

### **Myyntiluvan haltija**

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

### **Valmistaja**

MSK Pharmalogistic GmbH  
Donnersbergstraße 4  
64646 Heppenheim  
Saksa

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisia sairauksia ja niiden hoitoja käsitteleville verkkosivuille.