

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Hyftor 2 mg/g gel

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gramme de gel contient 2 mg de sirolimus.

Excipient à effet notoire :

Chaque gramme de gel contient 458 mg d'éthanol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gel

Gel incolore transparent.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Hyftor est indiqué dans le traitement de l'angiofibrome facial associé à la sclérose tubéreuse de Bourneville chez les adultes et les enfants âgés de 6 ans et plus.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Ce médicament doit être appliqué sur la zone affectée deux fois par jour (le matin et au coucher). L'application doit être limitée aux zones cutanées atteintes d'angiofibrome.

Une dose de 125 mg de gel (ou 0,5 cm de gel, correspondant à 0,25 mg de sirolimus) doit être administrée par lésion de 50 cm² au niveau du visage.

La dose quotidienne maximale recommandée sur le visage est la suivante :

- Les patients âgés de 6 à 11 ans doivent appliquer jusqu'à 600 mg de gel (1,2 mg de sirolimus), ce qui correspond à un trait de gel d'environ 2 cm par jour.
- Les patients âgés de ≥ 12 ans doivent appliquer jusqu'à 800 mg de gel (1,6 mg de sirolimus), ce qui correspond à un trait de gel d'environ 2,5 cm par jour.

La dose doit être divisée de manière égale pour deux administrations.

Oubli d'une dose

Si la première dose a été oubliée le matin, elle doit être appliquée dès que l'oubli a été constaté, à condition que ce soit avant le dîner du même jour. Sinon, seule la dose du soir devra être appliquée ce jour-là. Si la dose du soir a été oubliée, elle ne doit pas être appliquée ultérieurement.

Populations particulières

Personnes âgées

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (≥ 65 ans) (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Aucune étude formelle n'a été réalisée chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Cependant, aucun ajustement posologique n'est nécessaire dans cette population puisque l'exposition systémique au sirolimus est faible chez les personnes utilisant Hyftor.

Insuffisance hépatique

Aucune étude formelle n'a été réalisée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Cependant, aucun ajustement posologique n'est nécessaire dans cette population puisque l'exposition systémique au sirolimus est faible chez les personnes utilisant Hyftor (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

La posologie est la même chez les adultes et les enfants âgés de 12 ans et plus (jusqu'à un total de 800 mg de gel par jour).

La dose maximale pour les patients âgés de 6 à 11 ans est un total de 600 mg de gel par jour.

La sécurité et l'efficacité de Hyftor chez les enfants de moins de 6 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont présentées à la rubrique 5.2 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être formulée.

Mode d'administration

Voie cutanée uniquement.

L'application doit être limitée aux zones de lésions d'angiofibrome facial (voir rubrique 4.4).

Il convient d'appliquer une fine couche de gel sur la peau affectée et de frotter délicatement pour bien faire pénétrer.

Le site d'application ne doit pas être recouvert.

Le gel ne doit pas être appliqué autour des yeux et sur les paupières (voir rubrique 4.4).

Si aucun effet thérapeutique n'apparaît, l'administration de Hyftor doit être arrêtée après 12 semaines.

Les mains doivent être soigneusement lavées avant et après l'administration du gel afin de s'assurer qu'il ne reste pas de gel sur les mains qui pourrait être ingéré accidentellement ou conduire à une exposition au sirolimus de toute autre partie du corps ou d'autres personnes.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Patients immunodéprimés

Bien que l'exposition systémique soit beaucoup plus faible après un traitement topique avec Hyftor qu'après un traitement systémique avec le sirolimus, le gel ne doit pas être utilisé chez les adultes et les enfants immunodéprimés par mesure de précaution.

Muqueuses et la peau abîmée

Hyftor ne doit pas être utilisé sur des plaies, une peau irritée ou une peau présentant une infection de diagnostic cliniquement confirmé ainsi que chez les patients présentant des troubles connus de la barrière cutanée.

Il est recommandé d'éviter le contact avec les yeux ou les muqueuses (bouche, nez). Par conséquent, le gel ne doit pas être appliqué autour des yeux et sur les paupières.

Photosensibilité

Des réactions de photosensibilité ont été observées chez des patients traités par Hyftor (voir rubriques 4.8 et 5.3). Par conséquent, les patients doivent éviter de s'exposer à la lumière solaire naturelle ou artificielle pendant la période de traitement. Les médecins doivent recommander à leurs patients des méthodes de protection solaire appropriées, telles que la réduction du temps d'exposition au soleil, l'utilisation d'un écran solaire et la protection de la peau par des vêtements et/ou un couvre-chef appropriés.

Cancer de la peau

Des cancers de la peau ont été observés après un traitement à long terme par sirolimus oral dans des études précliniques (voir rubrique 5.3) et chez des patients traités par voie systémique pour immunosuppression. Bien que l'exposition systémique soit beaucoup plus faible pendant le traitement par le gel de sirolimus qu'avec le sirolimus administré par voie systémique, il est recommandé aux patients de réduire ou d'éviter l'exposition à la lumière solaire naturelle ou artificielle pendant le traitement en ayant recours aux mêmes mesures que celles mentionnées ci-dessus, afin de prévenir la photosensibilité.

Troubles lymphoprolifératifs

Des troubles lymphoprolifératifs secondaires à l'utilisation systémique chronique d'agents immunosuppresseurs ont été rapportés chez des patients.

Insuffisance hépatique sévère

Le sirolimus est métabolisé dans le foie et les concentrations sanguines sont faibles après administration topique. Par mesure de précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, le traitement doit être arrêté si des effets secondaires systémiques potentiels sont observés.

Hyperlipidémie

Une augmentation des taux sériques de cholestérol ou de triglycérides a été observée pendant le traitement par sirolimus, en particulier après administration orale. Les patients présentant une hyperlipidémie confirmée doivent surveiller régulièrement leurs taux lipidiques sanguins pendant le traitement par le gel de sirolimus.

Excipients à effet notoire :

Éthanol

Ce médicament contient 458 mg d'éthanol par gramme. Cela peut provoquer une sensation de brûlure sur une peau abîmée.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

Le sirolimus est largement métabolisé par l'isoenzyme CYP3A4 et est aussi un substrat de la glycoprotéine-P (gp-P), pompe servant à l'excrétion de plusieurs médicaments. En outre, le sirolimus a montré inhiber *in vitro* les isoenzymes du cytochrome P450 hépatique humain CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP3A4/5. Compte tenu de la faible exposition systémique après administration topique, il est peu probable que des interactions cliniquement pertinentes se produisent, mais Hyftor doit être

utilisé avec prudence chez les patients prenant des médicaments concomitants correspondants. La survenue d'effets indésirables potentiels doit être surveillée et, le cas échéant, le traitement doit être interrompu.

À l'exception des écrans solaires, aucun autre traitement topique ne doit être utilisé sur les lésions d'angiofibrome facial pendant le traitement.

Vaccination

Lors du traitement par Hyftor, les vaccinations peuvent être moins efficaces. La vaccination avec des vaccins vivants doit être évitée durant le traitement.

Contraceptifs oraux

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec Hyftor et des contraceptifs oraux. Une faible exposition systémique au sirolimus pendant le traitement topique par Hyftor rend peu probables les interactions médicamenteuses pharmacocinétiques. La possibilité de modifications pharmacocinétiques pouvant affecter l'efficacité de la contraception orale lors d'un traitement prolongé par Hyftor ne peut être totalement exclue. Pour cette raison, il doit être conseillé aux patients d'utiliser des méthodes contraceptives non hormonales pendant le traitement.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de Hyftor chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction après administration systémique (voir rubrique 5.3).

Hyftor ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que la situation clinique de la femme ne justifie le traitement avec sirolimus.

Allaitement

Les données pharmacocinétiques disponibles sur le rat ont mis en évidence l'excrétion du sirolimus administré par voie systémique dans le lait. On ne sait pas si le sirolimus est excrété dans le lait maternel. Cependant, les données cliniques ont montré que l'exposition systémique est faible après l'administration de Hyftor.

Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec Hyftor en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Des altérations des paramètres spermatiques ont été observées chez certains patients traités par du sirolimus par voie systémique. Ces effets ont été réversibles après arrêt du traitement par sirolimus systémique dans la plupart des cas.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Hyftor n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été les irritations cutanées, y compris

l'irritation au site d'application (34,7 %), la sécheresse cutanée (33,7 %), l'acné (19,4 %) et le prurit (11,2 %). Ces événements étaient généralement d'intensité légère ou modérée, sans gravité et n'ont pas entraîné l'arrêt du traitement.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés au cours des études cliniques sont listés dans le tableau 1 par classe de systèmes d'organes et par fréquence selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 : Effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent
Infections et infestations		Conjonctivite ; Folliculite ; Furoncle ; Pityriasis versicolor
Affections oculaires		Irritation oculaire ; Érythème de la paupière ; Hyperémie oculaire
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Gêne nasale
Affections gastro-intestinales		Stomatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Sécheresse cutanée ; Prurit ; Acné ;	Astéatose ; Dermatite ; Dermatite de contact ; Dermatite acnéiforme ; Kyste dermique ; Eczéma ; Papule ; Réaction de photosensibilité ; Rash prurigineux ; Dermatite séborrhéique ; Dermatite solaire ; Urticaire ; Xérodermie ; Érythème ; Rash ; Exfoliation cutanée ; Irritation cutanée ; Hémorragies cutanées
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Irritation au site d'application	Hémorragie au site d'application ; Paresthésie au site d'application ; Gonflement au site d'application
Lésions, intoxications et complications d'interventions		Abrasion cutanée

Description de certains effets indésirables

Irritation au site d'application

Une irritation au site d'application d'intensité légère ou modérée est survenue chez 34,7 % des patients traités par le gel de sirolimus dans les études cliniques. L'irritation au site d'application n'a pas nécessité l'arrêt du traitement par le médicament.

Sécheresse cutanée

Une sécheresse cutanée d'intensité légère ou modérée est survenue chez 33,7 % des patients traités par le gel de sirolimus dans les études cliniques. La sécheresse cutanée n'a pas nécessité l'arrêt du traitement par le médicament.

Acné

De l'acné a été rapportée chez 19,4 % de l'ensemble des patients traités par le gel de sirolimus dans les études cliniques. L'acné était d'intensité légère ou modérée ; aucun cas d'acné sévère n'a été rapporté. L'acné/la dermatite acnéiforme n'a pas nécessité l'arrêt du traitement par le médicament.

Prurit

Un prurit d'intensité légère ou modérée est apparu chez 11,2 % des patients traités par le gel de sirolimus dans les études cliniques. Le prurit n'a pas nécessité l'arrêt du traitement par le médicament.

Population pédiatrique

En développement clinique, aucune différence n'a été observée en termes de sécurité entre les patients pédiatriques âgés de 6 ans et plus et les patients adultes inclus dans une étude de phase III comprenant 27 patients \leq 18 ans (Hyftor : n = 13) et une étude à long terme comprenant 50 patients \leq 18 ans (Hyftor : tous).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

En cas d'ingestion accidentelle, des mesures générales de soutien peuvent être appropriées. Étant donné sa faible solubilité aqueuse et sa forte liaison aux érythrocytes et aux protéines plasmatiques, le sirolimus ne sera pas significativement dialysable.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs, immunosuppresseurs sélectifs, Code ATC : non encore attribué

Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action exact du sirolimus dans le traitement de l'angiofibrome associé à la sclérose tubéreuse de Bourneville n'est pas exactement connu.

En général, le sirolimus inhibe l'activation de mTOR, une protéine kinase de sérine/thréonine qui

appartient à la famille des phosphatidylinositol 3-kinases (PI3K) et régule le métabolisme, la croissance et la prolifération cellulaires. Dans les cellules, le sirolimus se lie à l'immunophiline, FKBP-12 (FK Binding Protein-12), pour créer un complexe immunosuppresseur. Ce complexe se lie à mTOR et inhibe son activation.

Efficacité et sécurité cliniques

Le gel de sirolimus a été évalué dans une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo (NPC-12G-1).

Dans cette étude, les patients recrutés étaient âgés de ≥ 6 ans avec un diagnostic de sclérose tubéreuse de Bourneville présentant ≥ 3 lésions d'angiofibrome faciales, avec des lésions rouges de ≥ 2 mm de diamètre, et n'avaient pas fait l'objet au préalable d'une thérapie au laser ou d'une chirurgie. Les patients présentant des signes cliniques tels qu'une érosion, un ulcère ou une éruption sur ou autour de la lésion d'angiofibrome, pouvant affecter l'évaluation de la sécurité ou de l'efficacité, ont été exclus.

Le gel de sirolimus (ou le placebo correspondant) a été appliqué sur les lésions d'angiofibrome facial deux fois par jour pendant 12 semaines, avec une quantité de gel Hyftor de 125 mg (correspondant à 0,25 mg de sirolimus) pour 50 cm² de surface de peau atteinte. Aucun autre médicament ayant un effet thérapeutique attendu sur l'angiofibrome associé à la sclérose tubéreuse de Bourneville n'était autorisé.

Un total de 62 patients ont été recrutés (30 dans le groupe du gel de sirolimus et 32 dans le groupe placebo). L'âge moyen était de 21,6 ans dans le groupe du gel de sirolimus et de 23,3 ans dans le groupe placebo, et les patients pédiatriques représentaient 44 % de la population totale de l'essai.

Les résultats de l'étude ont montré une augmentation statistiquement significative de l'amélioration composite de l'angiofibrome (définie comme l'amélioration concomitante de la taille de l'angiofibrome et de la rougeur de l'angiofibrome) à 12 semaines avec le traitement par le gel de sirolimus, par rapport au traitement par placebo, selon l'évaluation du comité d'examen indépendant (CEI). Le taux de répondeurs, définis comme des patients présentant une amélioration ou une nette amélioration, était de 60 % avec le gel de sirolimus contre 0 % avec le placebo (voir tableau 2).

Tableau 2 : Résultats relatifs à l'efficacité dans l'étude NPC-12G-1 : amélioration composite de l'angiofibrome selon le CEI à la semaine 12

	Gel de sirolimus	Placebo
Patients, n (%)	30 (100,0)	32 (100,0)
Nette amélioration	5 (16,7)	0
Amélioration	13 (43,3)	0
Légère amélioration	11 (36,7)	5 (15,6)
Aucun changement	1 (3,3)	26 (81,3)
Légère aggravation	0	0
Aggravation	0	0
Aucune évaluation	0	1 (3,1)
Valeur p (test de la somme des rangs de Wilcoxon)	< 0,001	

Une nette amélioration ou une amélioration a été constatée concernant la modification de la taille de l'angiofibrome à la semaine 12 par rapport à l'inclusion chez 60 % (intervalle de confiance [IC] à 95 % : 41 % à 77 %) des patients recevant le gel de sirolimus contre 3 % (IC à 95 % : 0 % à 11 %) des patients recevant le placebo. Concernant la modification de la rougeur de l'angiofibrome, une nette amélioration ou une amélioration a été constatée à la semaine 12 par rapport à l'inclusion (selon le CEI) chez 40 % (IC à 95 % : 23 % à 59 %) des patients recevant le gel de sirolimus contre 0 % (IC à 95 % : 0 % à 11 %) des patients recevant le placebo. Le tableau 3 résume l'efficacité dans les différents groupes d'âge.

Tableau 3 : Résultats relatifs à l'efficacité dans l'étude NPC-12G-1 : amélioration composite de l'angiofibrome selon le CEI à la semaine 12, stratifiés selon l'âge. Les données présentées indiquaient les « nettes améliorations » et les « améliorations ».

	Gel de sirolimus	Placebo	Valeur p*
6 à 11 ans	5/6 (83,3 %)	0/6 (0,0 %)	0,004
12 à 17 ans	6/7 (85,7 %)	0/6 (0,0 %)	0,010
≥ 18 ans	7/17 (41,2 %)	0/20 (0,0 %)	0,000

* Test de Wilcoxon à deux échantillons

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Dans l'étude de phase III menée chez des patients traités pour un angiofibrome, 70 % des patients présentaient des concentrations plasmatiques de sirolimus mesurables après 12 semaines de traitement (intervalle de 0,11 à 0,50 ng/mL). Des échantillons de sang ont été prélevés dans l'étude à long terme de 52 semaines à des temps prédéfinis et la concentration maximale de sirolimus mesurée à tout moment chez les patients adultes était de 3,27 ng/mL et la concentration maximale de sirolimus mesurée à tout moment chez les patients pédiatriques était de 1,80 ng/mL.

Distribution

Pour le sirolimus administré par voie systémique, la demi-vie terminale chez les patients transplantés rénaux stables après des doses orales répétées était de 62 ± 16 heures.

Le rapport sang/plasma de 36 démontre que le sirolimus est largement réparti entre les éléments figurés du sang.

Biotransformation

Le sirolimus est un substrat du cytochrome CYP3A4 et de la P-gp. Le sirolimus est principalement métabolisé par O-déméthylation et/ou hydroxylation. Sept métabolites principaux, incluant les dérivés hydroxylés, déméthylés et hydroxydéméthylés, sont identifiables dans le sang total. Le sirolimus est le composé principalement retrouvé dans le sang humain total et il contribue pour plus de 90 % à l'activité immunosuppressive.

Élimination

L'excrétion du sirolimus se produit principalement par voie hépatique/fécale. Après l'administration d'une dose unique de sirolimus marqué au [¹⁴C] chez des volontaires sains, la majorité (91,1 %) de la radioactivité a été éliminée dans les fèces et seule une faible quantité (2,2 %) dans les urines.

Populations particulières

Personnes âgées

Il n'y a pas de données pharmacocinétiques disponibles après l'administration de gel de sirolimus chez des patients âgés de 65 ans et plus, les études réalisées avec le gel de sirolimus n'ayant pas inclus de patients de cet âge (voir rubrique 4.2).

Insuffisance rénale

Les données pharmacocinétiques des patients atteints d'insuffisance rénale ne sont pas disponibles.

Insuffisance hépatique

Les données pharmacocinétiques des patients atteints d'insuffisance hépatique ne sont pas disponibles.

Population pédiatrique

Les statistiques descriptives des concentrations sanguines de sirolimus n'ont montré aucune différence pertinente dans les échantillons post-dose prélevés après 4 et 12 semaines de traitement entre les patients adultes et pédiatriques âgés de 6 à 11 ans et de 12 à 17 ans.

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicité à doses répétées et tolérance locale

Chez des singes cynomolgus traités deux fois par jour avec 2 mg/g et 8 mg/g de gel de sirolimus pendant 9 mois, des effets toxiques ont été observés chez un mâle à 8 mg/g de gel et chez une femelle à 2 mg/g de gel à des niveaux d'exposition similaires aux niveaux d'exposition clinique après administration systémique de sirolimus, et pourraient avoir une pertinence clinique. Ces effets étaient les suivants : typhlite, colite et rectite, vacuolisation de l'épithélium tubulaire proximal rénal, dilatation des tubules distaux et des canaux collecteurs, hypertrophie des glandes surrénales et hypertrophie/éosinophilie de la zone fasciculée, hypocellularité de la moelle osseuse, atrophie du thymus, des ganglions lymphatiques et de la pulpe blanche de la rate, atrophie acineuse du pancréas exocrine et de la glande sous-maxillaire.

Après un traitement systémique par sirolimus, une vacuolisation des cellules des îlots pancréatiques, une dégénérescence tubulaire testiculaire, une ulcération gastro-intestinale, des fractures osseuses et des callosités, une hémato-poïèse hépatique et une phospholipidose ont été observées.

Des réactions de type photosensibilité ont été observées dans des études de tolérance locale chez le cobaye.

Mutagenicité

Le sirolimus ne s'est pas révélé mutagène lors du test bactérien de mutation inverse *in vitro*, du test d'aberrations chromosomiques sur cellules ovariennes de hamster chinois, du test de mutation antérograde sur cellules de lymphome de souris ou du test *in vivo* du micronucleus chez la souris.

Cancérogénicité

Des études de cancérogénicité à long terme chez la souris et le rat après administration systémique ont montré une augmentation de l'incidence des lymphomes (souris mâle et femelle), des adénomes et carcinomes hépatocellulaires (souris mâle) et des leucémies granulocytaires (souris femelle). Chez la souris, les lésions cutanées chroniques ulcératives ont augmenté. Ces modifications peuvent être liés à l'immunosuppression chronique. Chez le rat, des adénomes testiculaires à cellules interstitielles ont été notés.

Un essai biologique de cancérogenèse cutanée en deux étapes chez la souris n'a montré aucun développement de masses cutanées après traitement avec 2 mg/g ou 8 mg/g de gel de sirolimus, indiquant que le gel de sirolimus ne favorise pas la cancérogenèse cutanée lorsqu'il est administré après instauration de diméthylbenz[a]anthracène (DMBA).

Toxicité pour la reproduction

Au cours des études de toxicité sur la reproduction après administration systémique de sirolimus, une diminution de la fertilité des rats mâles a été observée. Le nombre de spermatozoïdes a diminué, de façon partiellement réversible, chez le rat dans une étude de 13 semaines. Des diminutions du poids des testicules et/ou des lésions histologiques (par exemple atrophie tubulaire et cellules tubulaires géantes) ont été observées chez le rat et lors d'une étude chez le singe. Chez le rat, le sirolimus est responsable d'une embryo/fœtotoxicité qui s'est manifestée par une mortalité et une réduction du poids fœtal (avec des retards associés de l'ossification du squelette).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Carbomère
Éthanol anhydre
Trolamine
Eau purifiée

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

15 mois

Durée de conservation après première ouverture : 4 semaines.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Tenir éloigné du feu.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Tube en aluminium avec bouchon en polyéthylène haute densité.

Présentation : 1 tube contenant 10 g de gel.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament restant, ainsi que le matériel utilisé pour son administration, doit être détruit conformément à la procédure applicable pour l'agent cytotoxique et conformément à la législation en vigueur concernant l'élimination des déchets dangereux.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/23/1723/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

MSK Pharmalogistic GmbH
Donnersbergstraße 4
64646 Heppenheim
Allemagne

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Hyftor 2 mg/g gel
sirolimus

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

Chaque gramme de gel contient 2 mg de sirolimus.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : carbomère, éthanol anhydre, trolamine et eau purifiée.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Gel
10 g

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie cutanée uniquement.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Jeter le tube 4 semaines après la première ouverture.

Date d'ouverture :
Date d'élimination :

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.
À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.
Tenir éloigné du feu.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/23/1723/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Hyftor

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS

TUBE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Hyftor 2 mg/g gel
sirolimus
Voie cutanée uniquement.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Jeter le tube 4 semaines après la première ouverture.

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS

10 g

6. AUTRE

À conserver au réfrigérateur

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Hyftor 2 mg/g gel sirolimus

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Hyftor et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Hyftor
3. Comment utiliser Hyftor
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Hyftor
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Hyftor et dans quels cas est-il utilisé

Hyftor contient la substance active sirolimus, un médicament qui réduit l'activité du système immunitaire.

Chez les patients atteints de sclérose tubéreuse de Bourneville, m-TOR (une protéine qui régule le système immunitaire) est hyperactive. En bloquant l'activité de m-TOR, Hyftor régule la croissance cellulaire et réduit le nombre ou la taille des angiofibromes.

Hyftor est un médicament utilisé pour traiter les adultes et les enfants de 6 ans et plus atteints d'angiofibrome du visage résultant d'une sclérose tubéreuse de Bourneville. La sclérose tubéreuse de Bourneville est une maladie génétique rare qui provoque la croissance de tumeurs non cancéreuses dans différents organes du corps, incluant le cerveau et la peau. Cette maladie provoque chez de nombreux patients des angiofibromes faciaux, des lésions (excroissances) non cancéreuses de la peau et des muqueuses (surfaces corporelles humides, telles que les parois de la bouche) du visage.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Hyftor

N'utilisez jamais Hyftor si vous êtes allergique au sirolimus ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser Hyftor si vous avez :

- un système immunitaire affaibli,
- une fonction hépatique sévèrement réduite.

Évitez tout contact de Hyftor avec les yeux, la muqueuse de la bouche et du nez, ou les plaies. De même, Hyftor ne doit pas être utilisé sur une peau irritée, infectée ou autrement abîmée. En cas de contact accidentel, il est recommandé de laver immédiatement le gel.

Évitez d'exposer la peau traitée avec Hyftor à la lumière directe du soleil, car cela peut engendrer des effets secondaires sur la peau. Cela inclut la lumière solaire naturelle et artificielle (par exemple dans

un solarium). Votre médecin vous conseillera une protection solaire appropriée, comme l'utilisation d'un écran solaire et de vêtements pour couvrir la peau ou le port d'un couvre-chef.

Enfants

Hyftor n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 6 ans car ce produit n'a pas été suffisamment étudié dans cette classe d'âge.

Autres médicaments et Hyftor

Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

Ne pas appliquer d'autres médicaments sur la zone cutanée traitée par Hyftor.

Grossesse et allaitement

Hyftor n'est pas recommandé pendant la grossesse à moins que votre médecin estime que les bénéfices du traitement l'emportent sur les risques. Il n'existe pas de données sur l'utilisation de Hyftor chez la femme enceinte.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception sûre pendant le traitement par Hyftor.

On ne sait pas si le sirolimus est excrété dans le lait maternel après un traitement par Hyftor. Vous et votre médecin devez décider soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec Hyftor en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour votre enfant au regard du bénéfice du traitement pour vous.

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ce médicament ne devrait pas affecter l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

Hyftor contient de l'alcool

Ce médicament contient 458 mg d'alcool (éthanol) par gramme. Il peut provoquer une sensation de brûlure lorsqu'il est appliqué sur une peau abîmée.

3. Comment utiliser Hyftor

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose recommandée est

Votre médecin ou votre pharmacien vous montrera quelle quantité de gel utiliser.

Il est recommandé d'appliquer un trait de gel d'environ 0,5 cm deux fois par jour pour une lésion d'environ 7 par 7 cm (50 cm²).

La dose maximale recommandée sur le visage est :

- pour les enfants de 6 à 11 ans : trait de gel de 1 cm maximum deux fois par jour,
- pour les adultes et enfants à partir de 12 ans : trait de gel de 1,25 cm maximum deux fois par jour.

Comment appliquer le gel

Appliquez une fine couche de Hyftor deux fois par jour (matin et soir) sur la zone cutanée atteinte et frottez délicatement pour bien faire pénétrer. L'application doit être réalisée une fois le matin et une fois le soir au coucher. Limitez l'utilisation aux zones cutanées atteintes par l'angiofibrome. Ne couvrez pas la peau atteinte après l'application de Hyftor.

Lavez-vous soigneusement les mains avant et immédiatement après l'utilisation du gel pour éviter toute propagation ou ingestion involontaire.

Durée d'utilisation

Votre médecin vous indiquera combien de temps vous devez utiliser Hyftor.

Si vous avez utilisé plus de Hyftor que vous n'auriez dû

Hyftor est appliqué sur la peau et l'absorption par l'organisme est faible. Un surdosage est donc très peu probable.

Si vous appliquez trop de gel sur une lésion, essayez délicatement l'excédent de gel avec une serviette en papier et jetez la serviette.

En cas d'ingestion accidentelle de gel, contactez immédiatement votre médecin.

Si vous oubliez d'utiliser Hyftor

Si vous oubliez d'utiliser le médicament le matin, appliquez le gel dès que vous vous rendez compte de votre oubli, immédiatement avant votre repas du soir du même jour. Après votre repas du soir, n'appliquez Hyftor qu'au moment du coucher ce jour-là. Si vous oubliez d'utiliser le médicament au moment du coucher, sautez cette dose. N'appliquez pas plus de gel pour compenser la dose manquée.

Si vous arrêtez d'utiliser Hyftor

Votre médecin vous indiquera combien de temps vous devez utiliser Hyftor et quand arrêter le traitement. N'arrêtez pas l'utilisation sans en avoir d'abord parlé avec votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Très fréquent (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10)

- sécheresse cutanée
- démangeaisons de la peau
- acné
- irritation au site d'application, telle que rougeur, brûlure, picotements, démangeaisons, gonflement et/ou engourdissement

Fréquent (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- saignement au site d'application
- sensation anormale, y compris au site d'application, telle qu'engourdissement, picotements, fourmillements et démangeaisons
- gonflement au site d'application
- eczéma caractérisé par des modifications qui surviennent lorsque la peau devient anormalement sèche, rouge, démange et se craquelle
- kyste cutané (kyste contenant des tissus solides ou des structures telles que des cheveux)
- rash, rash avec démangeaisons
- desquamation de la peau
- irritation de la peau
- rougeur
- saignement de la peau
- dermatite (inflammation de la peau), y compris dermatite de contact (inflammation de la peau après un contact avec le médicament), dermatite acnéiforme (inflammation de la peau caractérisée par des petites bosses ressemblant à de l'acné), dermatite séborrhéique (affection

cutanée affectant la tête et se caractérisant par une peau squameuse et rouge), dermatite solaire (inflammation de la peau après une exposition au soleil)

- peau sèche, dure et écaillée
- urticaire
- nodules
- furoncles
- pityriasis versicolor (une infection fongique de la peau)
- inflammation de la muqueuse de la bouche
- sensibilité accrue à la lumière
- rougeur de la paupière
- œil rouge
- irritation oculaire
- conjonctivite (rougeur et gêne au niveau de l'œil)
- inflammation des follicules pileux
- des sensations telles que des engourdissements, des picotements et des fourmillements
- gêne nasale

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en Annexe V**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Hyftor

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et sur le tube après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

À conserver dans le tube d'origine, à l'abri de la lumière.

Tenir éloigné du feu.

Jetez le tube et tout gel restant 4 semaines après ouverture.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Hyftor

- La substance active est le sirolimus. Chaque gramme de gel contient 2 mg de sirolimus.
- Les autres composants sont le carbomère, l'éthanol anhydre, la trolamine et l'eau purifiée (voir rubrique 2 « Hyftor contient de l'alcool »).

Comment se présente Hyftor et contenu de l'emballage extérieur

Hyftor est un gel transparent, incolore. Il est fourni dans un tube d'aluminium contenant 10 g de gel.

Présentation : 1 tube

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

MSK Pharmalogistic GmbH
Donnersbergstraße 4
64646 Heppenheim
Allemagne

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.