VIÐAUKI I

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Filsuvez hlaup

2. INNIHALDSLÝSING

1 g af hlaupi inniheldur 100 mg af birkibarkarútdrætti (sem þurran, hreinsaðan útdrátt) úr *Betula pendula* Roth, *Betula pubescens* Ehrh. auk blendingja beggja tegunda (sem jafngildir 0,5-1,0 g af birkiberki), sem inniheldur 84-95 mg af tríterpenum sem reiknað er sem summa betúlíns, betúlínsýru, erýtródíóls, lúpeóls og óleanólsýru. Útdráttarleysir: n-heptan.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hlaup

Litlaust til örlítið gulleitt, ópallýsandi, vatnslaust hlaup.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Meðferð við hlutþykktarsárum (partial thickness) sem tengjast kyrkings-blöðruhúðþekjulosi og blöðruþekjuhúðlosi í grunnhimnu (dystrophic and junctional epidermolysis bullosa, EB) hjá sjúklingum 6 mánaða og eldri.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Bera skal um það bil 1 mm þykkt lag af hlaupinu á yfirborð sárs og hylja með sæfðum sáraumbúðum án líms eða bera beint á umbúðirnar svo hlaupið sé í beinni snertingu við sárið. Ekki á að setja hlaupið sparlega á. Ekki skal nudda því inn. Bera skal hlaupið á aftur í hvert skipti sem skipt er um sáraumbúðir. Hámarksheildarstærð sára sem meðhöndluð hafa verið í klínískum rannsóknum var 5.300 cm^2 þar sem meðalstærð sárs var 735 cm^2. Ef einkenni eru viðvarandi eða versna eftir notkun eða ef fylgikvillar sára koma fyrir skal meta sjúkdómsástand sjúklingsins að fullu áður en meðferð er haldið áfram og endurmeta reglulega eftir það.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrna- eða lifrarstarfsemi
Engar rannsóknir hafa verið framkvæmdar á Filsuvez hjá sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi. Ekki er búist við að aðlaga þurfi skammta eða gera sérstaka ráðstafanir fyrir sjúklinga með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2).

Aldraðir
Ekki þarf að aðlaga skammta.

Börn
Skammtastærðir hjá börnum (6 mánaða og eldri) eru þær sömu og hjá fullorðnum. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Filsuvez hjá börnum yngri en 6 mánaða. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Eingöngu til notkunar á húð.
Bera skal Filsuvez á hreinsuð sár. Lyfið er ekki ætlað til augnlækninga og ekki á að bera það á slímhúð.

Hver túpa er aðeins einnota. Farga skal túpunni eftir notkun.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Ofnæmi

Vart hefur orðið við ofnæmi hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Filsuvez (sjá kafla 4.8). Ef teikn og einkenni um staðbundið eða altækt ofnæmi koma fram skal hætta meðferð með Filsuvez tafarlaust og hefja viðeigandi meðferð.

Sýking í sári

Hlaupið er sæft. Hins vegar er sýking í sári mikilvægur og alvarlegur fylgikvilli sem getur komið fyrir meðan sárið er að gróa. Ef sýking kemur upp er ráðlagt að hætta meðferð. Hugsanlega er þörf á frekari hefðbundinni meðferð (sjá kafla 4.5). Hefja má meðferð á ný þegar sýkingin hefur gengið til baka.

Flöguþekjukrabbamein og aðrir illkynja sjúkdómar í húð

Sjúklingar með kyrkings-blöðruhúðþekjulos (DEB) og blöðruhúðþekjulos í grunnhimnu (JEB) geta verið í aukinni hættu á að fá flöguþekjukrabbamein. Þó að ekki hafi verið aukin hætta á illkynja húðsjúkdómum tengdum Fisuvez hingað til, er ekki hægt að útiloka fræðilega aukna hættu á illkynja húðsjúkdómum í tengslum við notkun Filsuvez. Greinist flöguþekjandi krabbamein eða annar illkynja sjúkdómur í húð skal hætta meðferð á viðkomandi svæði.

Notkun við ríkjandi kyrkings-blöðruhúðþekjulosi (dominant dystropic epidermolysis bullosa; DDEB) og blöðruhúðþekjulosi í grunnhimnu (JEB)

Takmarkaðar klínískar upplýsingar liggja fyrir um notkun Filsuvez hjá sjúklingum með ríkjandi kyrkings-blöðruhúðþekjulos (DDEB) og blöðruhúðþekjulos í grunnhimnu (JEB) (sjá kafla 5.1). Meta skal ástand sjúklings reglulega til að ákvarða ávinning af frekari meðferð.

Ofnæmi fyrir birkifrjókornum

Filsuvez er öruggt til notkunar fyrir fólk sem er með ofnæmi fyrir birkifrjókornum þar sem slíkir ofnæmisvaldar eru ekki til staðar í lyfinu.

Útsetning í augu fyrir slysni

Verði útsetning í augu fyrir slysni skal fjarlægja lyfið með augnskolun.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum. Þar sem aðalinnihaldsefnið betúlín dreifist í óverulegum mæli um líkamann í kjölfar notkunar á húð er ekki búist við neinum milliverkunum við altækar meðferðir. Milliverkanir við lyf til staðbundinnar notkunar hafa ekki verið rannsakaðar í klínískum rannsóknum. Önnur lyf til staðbundinnar notkunar skal ekki nota samhliða heldur í kjölfarið eða á öðrum tíma í samræmi við klíníska þörf.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Filsuvez hjá þunguðum konum. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á æxlun (sjá kafla 5.3). Ekki er búist við neinum áhrifum á meðgöngu vegna þess að Filsuvez dreifist í óverulegum mæli um líkamann með blóðrás. Nota má Filsuvez á meðgöngu.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort birkibarkarútdráttur/umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólk. Ekki er búist við neinum áhrifum á barn á brjósti vegna þess að Filsuvez dreifist í óverulegum mæli með blóðrás um líkama móðurinnar. Konur með barn á brjósti mega nota Filsuvez, nema meðferðin fari fram á bringunni.

Frjósemi

Engin skaðleg áhrif komu fram hjá karl- og kvennrottum sem fengu birkibarkarútdrætti. Ekki er búist við neinum áhrifum á frjósemi manna þar sem altæk útsetning er óveruleg.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Filsuvez hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi lyfsins

Algengustu aukaverkanirnar sem komu fram voru fylgikvillar sárs (hjá 11,6 % sjúklinga með blöðruhúðþekjulos og 2,9 % sjúklinga með önnur hlutþykktarsár), viðbrögð á íkomustað (hjá 5,8 % sjúklinga með blöðruhúðþekjulos), sýkingar í sári (hjá 4,0 % sjúklinga með blöðruhúðþekjulos), kláði (hjá 3,1 % sjúklinga með blöðruhúðþekjulos og 1,3 % sjúklinga með önnur hlutþykktarsár), verkur í húð (hjá 2,5 % sjúklinga með önnur hlutþykktarsár) og ofnæmisviðbrögð (hjá 1,3 % sjúklinga með blöðruhúðþekjulos). Enginn klínískt marktækur munur á aukaverkunum var hjá sjúklingum með blöðruhúðþekjulos samanborið við sjúklinga með önnur hlutþykktarsár.

Tafla yfir aukaverkanir

Í eftirfarandi töflu eru aukaverkanir skráðar eftir MedDRA líffæraflokkun og ákjósanlegasta heiti. Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tíðni aukaverkana er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar (≥ 1/10); algengar (≥ 1/100 til < 1/10); sjaldgæfar (≥ 1/1.000 til < 1/100); mjög sjaldgæfar (≥ 1/10.000 til < 1/1.000); koma örsjaldan fyrir (< 1/10.000), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 1 sýnir allar aukaverkanir sem greint hefur verið frá í klínískum rannsóknum.

Tafla 1: Aukaverkanir

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		Sýking í sárum	
Ónæmiskerfi		Ofnæmisviðbrögð*	
Húð og undirhúð	Fylgikvilli sárs*	Kláði	
			Húðbólga [a]
			Kláðaútbrot [a]
			Purpuri[a]
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Aukaverkanir á íkomustað* (t.d. verkir og purpuri á íkomustað)	Verkir [a]
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar		Fylgikvilli sárs*[a]	Vilsa úr sári

*sjá lýsingu á völdum aukaverkunum
[a] aukaverkanir sem komu fyrir í rannsóknum á sjúklingum með brunasár af stigi 2a eða hlutþykktar húðágræðslu

Lýsing á völdum aukaverkunum

Ofnæmi
Í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með blöðruhúðþekjulos var algengt að ofnæmislík viðbrögð kæmu fyrir. Þessar aukaverkanir eru m.a. útbrot, ofsakláði og exem sem voru vægar hjá 1,3 % sjúklinga og alvarlegar hjá 0,4 % sjúklinga. Sjá kafla 4.4 fyrir sérstakar ráðleggingar.

Aukaverkanir á íkomustað
Væg eða í meðallagi mikil viðbrögð á íkomustað eru algeng og fela í sér verk og kláða á íkomustað.

Fylgikvilli sárs
Í rannsóknum á sjúklingum með blöðruhúðþekjulos (EB) fólu fylgikvillar sárs í sér ýmsa staðbundna fylgikvilla á borð við stækkun sárs, enduropnun sárs, verk í sári og blæðingu úr sári.

Í rannsóknum á sjúklingum með brunasár eða hlutþykktar húðágræðslu fólu fylgikvillar sárs í sér ýmsa staðbundna fylgikvilla á borð við fylgikvilla eftir aðgerð, drep í sári, vilsu úr sári, skerta sáragræðslu eða bólgu í sári.

Börn

70 % (n = 156) sjúklinga sem var slembiraðað í lykilrannsókninni (sjá kafla 5.1) voru yngri en 18 ára og miðgildi aldurs var 12 ár. 8 % (n = 17) sjúklinganna voru yngri en 4 ára og 2 sjúklingar voru yngri en 1 árs. Aukaverkanir sem sáust hjá þýðinu í heild sinni voru svipaðar þeim sem sáust hjá börnum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmtun

Ofskömmtun er ólíkleg með Filsuvez. Ekki hefur verið tilkynnt um nein tilfelli ofskömmtunar þegar hámarksskammtur upp á 69 g var notaður daglega í meira en 90 daga.

Engar upplýsingar hafa komið fram sem sýna fram á áhrif inntöku Filsuvez fyrir slysni. Frekari meðhöndlun skal eins og þörf er á miðað við ástand sjúklings.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf til meðferðar á sárum, önnur græðandi lyf;ATC-flokkur: D03AX13.

Verkunarháttur og lyfhrif

Mælingar í frumuræktun á fyrsta stigs hyrnisfrumum og trefjakímfrumum úr mönnum og *ex vivo* rannsóknir á svínahúð sýna að útdrátturinn sem inniheldur aðalinnihaldsefnið betúlín mótar bólgumiðlara og tengist virkjun innanfrumuferla sem vitað er að eiga þátt í sérhæfingu og fari hyrningsfruma, sáragróningu og lokun.

Nákvæmur verkunarháttur Filsuvez í því að græða sár er ekki þekktur.

Verkun og öryggi

Verkun og öryggi Filsuvez við meðferð hlutþykktarsára á húð vegna arfgengs blöðruhúðþekjuloss var metin í alþjóðlegri 3. stigs, slembiraðaðri, tvíblindri samanburðarlykilrannsókn á fullorðnum og börnum (Rannsókn BEB-13;EASE). Sjúklingum með kyrkings- blöðruhúðþekjulos og blöðruhúðþekjulos í grunnhimnu var slembiraðað 1:1 til þess að fá meðferð með Filsuvez (n = 109) eða með blinduðu samanburðarhlaupi (sem samanstóð af hreinsaðri sólblómaolíu, gulu bývaxi og karnúbavaxi) (n = 114) og þeir beðnir að bera rannsóknarlyfið á öll sár við hver sáraumbúðaskipti í u.þ.b. 1 mm þykku lagi (á 1 til 4 daga fresti) í 90 daga. Við slembiröðun var eitt sár valið af rannsakanda sem marksár fyrir mat á aðalendapunkti verkunar. Marksárið var skilgreint sem hlutþykktarsár sem var 10-50 cm^2 að stærð og hafði verið til staðar á bilinu 21 dag til 9 mánaða áður en skimun hófst. Aðalendapunkturinn var hlutfall sjúklinga þar sem marksár hefur að fullu lokast á 45. degi af 90-daga tvíblinda fasanum í rannsókninni. Eftir lok tvíblindu rannsóknarinnar færðust sjúklingarnir yfir í 24-mánaða opna klíníska rannsókn þar sem öll sár voru meðhöndluð með Filsuvez.

Af 223 sjúklingum sem var slembiraðað var miðgildisaldur 12 ár (aldursbil: 6 mánaða til 81 árs), 70 % voru undir 18 ára aldri og 8 % sjúklinga voru yngri en 4 ára. 60 % sjúklinga sem var slembiraðað voru karlmenn. Af þessum 223 sjúklingum voru 195 með kyrkings-blöðruhúðþekjulos (DEB) og þar af höfðu 175 sjúklingar víkjandi afbrigði (RDEB), 20 höfðu ríkjandi afbrigði (DDEB). Auk þess þjáðust 26 sjúklingar af blöðruþekjuhúðlosi í grunnhimnu (JEB). Á meðan á tvíblindu fasa rannsóknarinnar stóð beitti meirihluti sjúklinga rannsóknarmeðferðinni á öll sár ýmist daglega eða annan hvern dag (á milli 70 % og 78 %). Takmörkuð gögn eru til fyrir svarta og asíska sjúklinga.

Niðurstöðurnar, þar á meðal aðalendapunkturinn, eru sýndar í töflu 2.

Tafla 2: Verkunarniðurstöður (rannsókn BEB-13; 90-daga tvíblind rannsókn, greiningarþýði (full analysis set))

Verkunarbreyta	Filsuvez n = 109	Samanburðarhlaup n = 114	p-gildi
Hlutfall sjúklinga þar sem marksár lokaðist að fullu í fyrsta sinn innan 45 daga	41,3 %	28,9 %	0,013
Eftir mismunandi gerðum af blöðruhúþekjulosi			
RDEB (n = 175)	44,0 %	26,2 %	0,008
DDEB (n = 20)	50,0 %	50,0 %	0,844
JEB (n = 26)	18,2 %	26,7 %	0,522
Hlutfall sjúklinga þar sem marksár lokaðist að fullu í fyrsta sinn innan 90 daga*	50,5 %	43,9 %	0,296

* Lykil aukaendapunktur

Miðgildi daglegrar útsetningar fyrir alla sjúklingana í tvíblinda og opna fasanum í klínísku rannsókninni er sýnt í töflu 3. Meðallengd meðferðar með Filsuvez fyrir alla sjúklingana í tvíblinda og opna fasanum var 733 dagar og lengst var hún 931 dagur.

Tafla 3: Miðgildi daglegrar útsetningar og heildarútsetning sjúklinga ásamt heildarfjölda túpa sem notaðar voru á mánuði í tvíblinda og opna fasa klínísku rannsóknarinnar til samans - allir sjúklingar, eftir aldursflokki

	Allir sjúklingar	0 - < 4 ára	4 - < 12 ára	12 - < 18 ára	≥ 18 ára
Miðgildi daglegrar útsetningar (grömm á dag)	10	15	10	10	9
Miðgildi uppsafnaðrar útsetningar (grömm)	6.117	8.240	7.660	5.769	3.467
Miðgildi túpa sem notaðar voru á mánuði	19	24	17	20	19

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Altæk útsetning fyrir aðalinnihaldsefninu betúlíni var metin í upphafi og með reglulegu millibili meðan á BEB-13 stóð með lífgreiningu á þurrum blóðbletti. Blóðþéttni betúlíns í bláæðum var undir greiningarmörkum (10 ng/ml) hjá langflestum einstaklingum. Hjá minnihluta einstaklinga sást mælanleg blóðþéttni betúlíns í bláæðum sem bendir til lágmarks frásogs betúlíns sem gefið er staðbundið. Þessi blóðþéttni í bláæðum, ekki yfir 207 ng/ml, var svipuð og sást við inntöku fæðu sem inniheldur betúlín.

Dreifing

Próteinbinding betúlíns í blóðvökva er > 99,9 %.

Umbrot

Umbrot betúlíns *in vitro* var metið í dreifu af lifrarfrumum úr mönnum, þar sem 99 % umbrotnuðu að fullu á fimm klukkustundum. Algengasta umbrotsefnið *in vitro* var myndað með oxun, metýlun og súlfun. Þrjú önnur umbrotsefni voru mynduð með súlfun eða glúkúróníðtengingu. Gert er ráð fyrir að

ensímferlar sem tengjast ekki CYP gegni ríkjandi hlutverki i heildarumbrotum betúlíns í lifur (75 %) en þau ferli (25 %) sem tengjast CYP eru aðallega knúin áfram af CYP3A4/5 samsætuensími.

Betúlín sýndi beina hömlun á CYP2C8 (prófunarhvarfefni amódíakín) með IC_{50} gildi upp á 0,60 µM (266 ng/ml) og CYP3A (prófunarhvarfefni testósterón og mídazólam) með IC_{50} gildi upp á 0,17 µM (75 ng/ml) og 0,62 µM (275 ng/m) í þeirri röð í lifrarfrumum manna. Að auki olli betúlín örlítilli örvun á CYP3A4 mRNA (2,7-falt). Hins vegar er ekki búist við neinum milliverkunum við altækar meðferðir þar sem altæk útsetning er óveruleg.

Brotthvarf

Engar *in vivo* brotthvarfsrannsóknir hafa verið gerðar.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á æxlun og þroska og eiturverkunum af völdum ljóss.
Eftir 4°vikna staðbundna meðferð með Filsuvez hlaupi komu ýmis viðbrögð á íkomustað fram hjá dvergsvínum, þ. á m. bólgur, bólguíferð í eitilfrumum og ofvöxtur í þekju. Eftir 9°mánaða meðferð á húð dvergsvína sást ofvöxtur húðþekju, siggmein í hornhimnu, eitilfrumu- og/eða daufkyrningaíferð í húð og graftarbólur í hornlagi hjá sumum dýrum.

In vitro rannsóknir á erfðaeituráhrifum voru neikvæðar. Frekari rannsóknir á erfðaeituráhrifum eða krabbameinsvaldandi áhrifum hafa ekki verið framkvæmdar.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Sólblómaolía, hreinsuð.

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

4 ár.

Þegar búið er að opna umbúðirnar skal nota lyfið tafarlaust og farga því eftir notkun.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 30°C.

6.5 Gerð íláts og innihald

Hvítar áltúpur, lakkaðar að innan með epoxýfenólhúð og með þéttiefni í endanum sem brotið er upp á. Túpan er innsigluð með álhimnu og er með hvítu pólýprópýlen skrúfloki. Túpunni er pakkað í pappaöskju.

Pakkningastærðir:
1 og 30 túpur með 9,4 g eða
1, 10 og 30 túpur með 23,4 g af hlaupi.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Amryt Pharmaceuticals DAC
45 Mespil Road
Dublin 4
Írland
tel: 00 800 4447 4447 (gjaldfrjálst)
tel: +44 1604 549 952
netfang: medinfo@amrytpharma.com

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Filsuvez hlaup, 9,4 g túpa
EU/1/22/1652/001
EU/1/22/1652/003

Filsuvez hlaup, 23,4 g túpa
EU/1/22/1652/002
EU/1/22/1652/004
EU/1/22/1652/005

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 21. júní 2022

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu http://www.ema.europa.eu.

VIÐAUKI II

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Amryt GmbH
Streiflingsweg 11
75223 Niefern-Öschelbronn
ÞÝSKALAND

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:
- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III

ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Filsuvez hlaup
birkibarkarútdráttur

2. VIRK(T) EFNI

1 g af hlaupi inniheldur: 100 mg birkibarkarútdrátt (sem þurran, hreinsaðan útdrátt) úr *Betula pendula/Betula pubescens* (jafngildir 0,5-1,0 g af birkiberki) með 84-95 mg af tríterpenum).

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: sólblómaolía, hreinsuð.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Hlaup
23,4 g
9,4 g
1 túpa
10 túpur
30 túpur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar á húð.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Aðeins einnota. Fargið eftir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30 °C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Amryt Pharmaceuticals DAC
45 Mespil Road
Dublin 4
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/22/1652/001 9,4 g túpa – 1 túpa
EU/1/22/1652/003 9,4 g túpa – 30 túpur
EU/1/22/1652/002 23,4 g túpa – 1 túpa
EU/1/22/1652/004 23,4 g túpa – 10 túpur
EU/1/22/1652/005 23,4 g túpa – 30 túpur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

filsuvez

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

TÚPA

1. HEITI LYFS

Filsuvez hlaup
birkibarkarútdráttur

2. VIRK(T) EFNI

1 g af hlaupi inniheldur: 100 mg birkibarkarútdrátt (sem þurran, hreinsaðan útdrátt) úr *Betula pendula/Betula pubescens*.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: sólblómaolía, hreinsuð.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Hlaup
23,4 g

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar á húð.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Aðeins einnota. Fargið eftir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30 °C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Amryt Pharmaceuticals DAC
45 Mespil Road
Dublin 4
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/22/1652/002
EU/1/22/1652/004
EU/1/22/1652/005

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

9,4 g TÚPA

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Filsuvez hlaup
birkibarkarútdráttur
Til notkunar á húð.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Aðeins einnota. Fargið eftir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

9,4 g

6. ANNAÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Filsuvez hlaup
birkibarkarútdráttur

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.
- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:
1. Upplýsingar um Filsuvez og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Filsuvez
3. Hvernig nota á Filsuvez
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Filsuvez
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Filsuvez og við hverju það er notað

Filsuvez hlaup er jurtalyf sem inniheldur þurran útdrátt úr birkiberki.

Það er notað til að meðhöndla sár hjá fullorðnum og börnum (6 mánaða og eldri) sem hafa gerð af sjúkdómnum „blöðruhúðþekjulosi (EB)“ sem getur kallast „kyrkings-blöðruhúðþekjulos (DEB)“ eða „blöðruhúðþekjulos í grunnhimnu (JEB)“. Þetta er sjúkdómur þar sem ytra lag húðarinnar skilur sig frá innra laginu, sem gerir húðina mjög viðkvæma og veldur því að sár myndast.

2. Áður en byrjað er að nota Filsuvez

Ekki má nota Filsuvez
- ef um er að ræða ofnæmi fyrir birkiberki eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur
Leitið ráða hjá lækninum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Filsuvez er notað.

Ef vart verður við ofnæmisviðbrögð skaltu **hætta notkun Filsuvez tafarlaust** og leita til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins. Merki um ofnæmisviðbrögð eru m.a.:
- kláði, þroti og roði í húð sem er meiri á þeim svæðum þar sem lyfið hefur verið notað.

Sýking í sári er **alvarlegur fylgikvilli** sem kann að koma fram þegar sárið er að gróa. Hugsanleg merki um sýkingu í sári eru:
- gulur eða grænleitur vökvi (gröftur) fer að renna úr sárinu,
- húðin kringum sárið verður rauð, heit, þrútin eða sífellt aumari.

Ef þú ert með sýkingu í sárinu gætir þú þurft að **hætta að nota Filsuvez** og önnur meðferð gæti verið nauðsynleg. Læknirinn eða hjúkrunarfræðingurinn mun láta þig vita hvort hægt sé að hefja meðferð með Filsuvez á ný þegar sýkingin hefur horfið.

Einstaklingar með blöðruþekjuhúðlos eru líklegri til að fá húðkrabbamein sem kallast „flöguþekjukrabbamein". Ef þú greinist með húðkrabbamein á meðan þú notar Filsuvez skaltu leita ráða hjá lækni eða hjúkrunarfræðingi og **hætta að nota Filsuvez** á þeim hluta húðarinnar.

Filsuvez **inniheldur ekki** birkifrjókorn svo fólk með ofnæmi fyrir birkifrjókornum má nota það.

Forðist að fá Filsuvez í augun. Ef það gerist skal skola augun vandlega með vatni. Hafið samband við lækninn eða hjúkrunarfræðing ef einhver óþægindi eru viðvarandi.

Börn
Ekki má nota lyfið hjá börnum yngri en 6 mánaða.

Notkun annarra lyfja samhliða Filsuvez
Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Engar upplýsingar liggja fyrir um hugsanlegar milliverkanir milli Filsuvez og annarra lyfja sem notuð eru á húð, tekin inn eða sprautað. Berið ekki önnur lyf á sárasvæðið á sama tíma og Filsuvez. Ef nauðsynlegt er að nota fleiri lyf skal ræða það við lækninn eða hjúkrunarfræðing.

Meðganga, brjóstagjöf og frjósemi
Engar rannsóknir hafa verið gerðar á áhrifum Filsuvez á meðgöngu en vegna þess að lyfið frásogast inn í líkamann í afar litlum mæli er hættan sem steðjar að ófæddu barni óveruleg. Nota má Filsuvez á meðgöngu.

Ekki er þekkt hvort Filsuvez berst í brjóstamjólk en vegna þess að lyfið frásogast inn í líkamann í afar litlum mæli er hættan sem steðjar að barni óveruleg. Filsuvez má nota við brjóstagjöf nema verið sé að meðhöndla bringusvæðið.

Þar sem lyfið frásogast inn í líkamann í afar litlum mæli er ekki búist við því að það hafi áhrif á frjósemi.

Akstur og notkun véla
Hæfni þín til aksturs og stjórnunar véla verður ekki fyrir áhrifum af þessu lyfi.

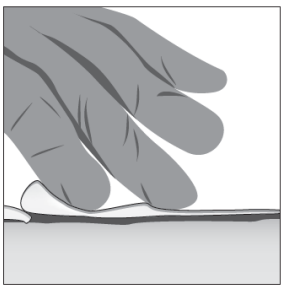
3. Hvernig nota á Filsuvez

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn, lyfjafræðingur eða hjúkrunarfræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækninum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi.

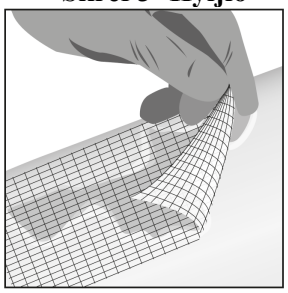
Lyfjagjöf
- **Hreinsið sárið fyrir notkun Filsuvez.**
- Þú getur borið Filsuvez á á tvo vegu:
  1. Berið beint á sárið
     - Berið þykkt lag (u.þ.b. 1 mm að þykkt) af Filsuvez á sárið (skref 1).
     - Dreifið miklu hlaupi með hreinum höndum eða hönskum og þekið allt yfirborð sársins (skref 2). **Ekki** nudda hlaupinu í sárið.
     - Hyljið með sæfðum sáraumbúðum sem ekki eru með límí (skref 3).

Skref 1 - Berið á

Skref 2 - Dreifið



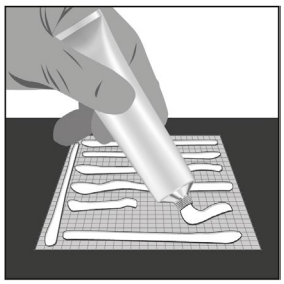
Skref 3- Hyljið



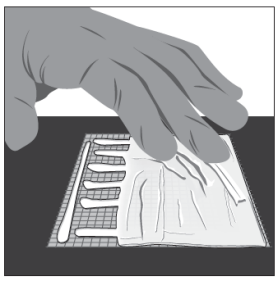
EÐA

2. Berið á sæfðar sáraumbúðir án líms
    - Berið þykkt lag (u.þ.b. 1 mm að þykkt) af Filsuvez á sáraumbúðirnar (skref 1).
    - Dreifið miklu hlaupi á svæðið sem verður í beinni snertingu við sárið með hreinum höndum eða hönskum (skref 2).
    - Hyljið sárið með sáraumbúðum (skref 3).

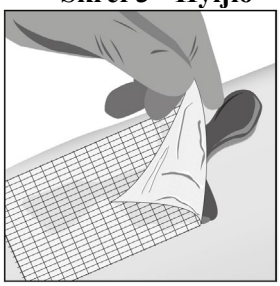
Skref 1 - Berið á



Skref 2 - Dreifið



Skref 3 - Hyljið



- Bera skal hlaupið á aftur í hvert skipti sem skipt er um sáraumbúðir þar til sárið hefur gróið.
- Filsuvez **er ekki** til innvortis notkunar. Forðist snertingu við augu, munn eða nasir. Ef snerting á sér stað fyrir slysni skal skola samstundis með hreinu vatni.
- Þessi túpa með sæfðu hlaupi er aðeins einnota. Þegar búið er að opna umbúðirnar skal nota hlaupið tafarlaust og farga svo túpunni jafnvel þótt eitthvert hlaup sé eftir. Nota skal nýja túpu í hvert sinn sem skipt er um sáraumbúðir.

Lengd notkunar
Læknirinn, lyfjafræðingur eða hjúkrunarfræðingur mun segja þér hversu lengi þú skulir nota hlaupið. Ef engin merki eru um bata, ef einkenni versna eftir notkun eða ef fylgikvillar koma fram skaltu ræða við lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing.

Ef notaður er stærri skammtur Filsuvez en mælt er fyrir um
Filsuvez er notað á húð og frásog þess inn í líkamann er í lágmarki. Þetta gerir það að verkum að ofskömmtun er mjög ólíkleg, jafnvel þótt það sé notað á stór húðsvæði og í langan tíma.

Ef gleymist að nota Filsuvez
Nota skal Filsuvez næst þegar skipta á um sáraumbúðir og halda áfram eins og venjulega.

Ef hætt er að nota Filsuvez
Filsuvez skal nota samkvæmt ráðleggingum læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðings. **Ekki hætta að nota það** nema þú hafir ráðfært þig við lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing.

Leitaðu til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Hafðu tafarlaust samband við lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn ef þú tekur eftir aukaverkunum, þ.m.t. þeim sem taldar eru upp hér fyrir neðan.

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)
- fylgikvillar tengdir sári (t.d. stækkun sárs, enduropnun sárs, verkur í sári)

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)
- sýking í sári
- ofnæmisviðbrögð
- kláði
- verkir og kláði á þeim svæðum sem lyfið er borið á
- vandamál við sáragræðslu

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)
- seyting úr sári
- erting í húð (húðbólga)
- kláðaútbrot
- fjólublá útbrot
- verkur

Tilkynning aukaverkana
Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Filsuvez

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og túpunni á eftir „EXP". Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið við lægri hita en 30°C.

Þessi túpa með sæfðu hlaupi er aðeins einnota. Þegar búið er að opna umbúðirnar skal nota hlaupið tafarlaust og farga svo túpunni jafnvel þótt eitthvert hlaup sé eftir. Nota skal nýja túpu í hvert sinn sem skipt er um sáraumbúðir.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Filsuvez inniheldur
Virka innihaldsefnið er þurr útdráttur úr birkiberki.
1 g af hlaupi inniheldur: 100 mg af birkibarkarútdrætti (sem þurran, hreinsaðan útdrátt) úr *Betula pendula* Roth, *Betula pubescens* Ehrh. auk blendingja beggja tegunda (sem jafngildir 0,5-1,0 g af

birkiberki), sem inniheldur 84-95 mg af tríterpenum sem reiknað er sem summa betúlíns, betúlínsýru, erýtródíóls, lúpeóls og óleanólsýru. Útdráttarleysir: n-heptan.

Önnur innihaldsefni eru hreinsuð sólblómaolía.

Lýsing á útliti Filsuvez og pakkningastærðir
Filsuvez er litlaust til örlítið gulleitt, ópallýsandi, vatnslaust hlaup.

Filsuvez hlaupi er pakkað í hvítar áltúpur. Túpurnar eru innsiglaðar með álhimnu og eru með hvítu pólýprópýlen skrúfloki.
Túpunni er pakkað í pappaöskju.

Pakkningastærðir:
1 og 30 túpur með 9,4 g eða
1, 10 og 30 túpur með 23,4 g af hlaupi.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi
Amryt Pharmaceuticals DAC
45 Mespil Road
Dublin 4
Írland
tel: 00 800 4447 4447 (gjaldfrjálst)
tel: +44 1604 549 952
netfang: medinfo@amrytpharma.com

Framleiðandi
Amryt GmbH
Streiflingsweg 11
75223 Niefern-Öschelbronn
Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien
Chiesi sa/nv
Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

Lietuva
ExCEEd Orphan s.r.o.
Bucharova 2657/12, Prague 5, 158 00
Czech republic
Tel.: +370 661 663 99
pv.global@exceedorphan.com

България
ExCEEd Orphan s.r.o.
Bucharova 2657/12, Prague 5, 158 00
Czech republic
Тел.: +359 888 918 090
pv.global@exceedorphan.com

Luxembourg/Luxemburg
Chiesi sa/nv
Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

Česká republika
ExCEEd Orphan s.r.o.
Bucharova 2657/12, Prague 5, 158 00
Czech republic
Tel: +420 724 321 774
pv.global@exceedorphan.com

Magyarország
ExCEEd Orphan s.r.o.
Bucharova 2657/12, Prague 5, 158 00
Czech republic
Tel.: +36 20 399 4269
pv.global@exceedorphan.com

Danmark
Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Deutschland
Chiesi GmbH
Tel: + 49 40 89724-0

Eesti
ExCEEd Orphan s.r.o.
Bucharova 2657/12, Prague 5, 158 00
Czech republic
Tel.: +370 661 663 99
pv.global@exceedorphan.com

Ελλάδα
Amryt Pharmaceuticals DAC
Τηλ: +800 44 474447
Τηλ: +44 1604 549952
medinfo@amrytpharma.com

España
Chiesi España, S.A.U.
Tel: + 34 93 494 8000

France
Chiesi S.A.S.
Tél: + 33 1 47688899

Hrvatska
ExCEEd Orphan Distribution d.o.o.
Savska cesta 32, Zagreb, 100 00
Croatia
Tel: +385 99 320 0330
pv.global@exceedorphan.com

Ireland
Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Tel: + 39 0521 2791

Malta
Amryt Pharmaceuticals DAC
Tel: +44 1604 549952
medinfo@amrytpharma.com

Nederland
Chiesi Pharmaceuticals B.V.
Tel: + 31 88 501 64 00

Norge
Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Österreich
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Polska
ExCEEd Orphan s.r.o.
Bucharova 2657/12, Prague 5, 158 00
Czech republic
Tel.: +48 502 188 023
pv.global@exceedorphan.com

Portugal
Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Tel: + 39 0521 2791

România
ExCEEd Orphan s.r.o.
Bucharova 2657/12, Prague 5, 158 00
Czech republic
Tel: +40 744 366 015
pv.global@exceedorphan.com

Slovenija
ExCEEd Orphan s.r.o.
Bucharova 2657/12, Prague 5, 158 00
Czech republic
Tel: +386 30 210 050
pv.global@exceedorphan.com

Ísland
Chiesi Pharma AB
Sími: +46 8 753 35 20

Italia
Chiesi Italia S.p.A.
Tel: + 39 0521 2791

Κύπρος
Amryt Pharmaceuticals DAC
Τηλ: +800 44 474447
Τηλ: +44 1604 549952
medinfo@amrytpharma.com

Latvija
ExCEEd Orphan s.r.o.
Bucharova 2657/12, Prague 5, 158 00
Czech republic
Tel.: +370 661 663 99
pv.global@exceedorphan.com

Slovenská republika
ExCEEd Orphan s.r.o.
Bucharova 2657/12, Prague 5, 158 00
Czech republic
Tel: +420 608 076 274
pv.global@exceedorphan.com

Suomi/Finland
Chiesi Pharma AB
Puh/Tel: +46 8 753 35 20

Sverige
Chiesi Pharma AB
Tel: +46 8 753 35 20

United Kingdom (Northern Ireland)
Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Tel: + 39 0521 2791

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: http://www.ema.europa.eu. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.