

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Hyftor 2 mg/g gel

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada grama de gel contém 2 mg de sirolímus.

### Excipiente com efeito conhecido

Cada grama de gel contém 458 mg de etanol.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Gel

Gel transparente e incolor.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Hyftor é indicado para o tratamento do angiofibroma facial associado ao complexo de esclerose tuberosa em doentes adultos e pediátricos com idade igual ou superior a 6 anos.

### 4.2 Posologia e modo de administração

#### Posologia

Este medicamento deve ser aplicado na área afetada duas vezes por dia (de manhã e ao deitar). A aplicação deve limitar-se às áreas da pele com angiofibroma.

Deve ser administrada uma dose de 125 mg de gel (ou 0,5 cm de gel, correspondendo a 0,25 mg de sirolímus) por 50 cm<sup>2</sup> de lesão na face.

A dose diária recomendada máxima na face é:

- Os doentes com idade entre 6-11 anos devem aplicar até 600 mg de gel (1,2 mg de sirolímus), correspondendo aproximadamente a uma tira de 2 cm de gel por dia.
- Os doentes com idade  $\geq$  12 anos devem aplicar até 800 mg de gel (1,6 mg de sirolímus), correspondendo aproximadamente a uma tira de 2,5 cm de gel por dia.

A dose deve ser dividida equitativamente pelas duas administrações.

#### Dose esquecida

Se a primeira dose for esquecida de manhã, a aplicação deve ser realizada imediatamente após a constatação do esquecimento, desde que seja antes do jantar desse mesmo dia. Caso contrário, apenas a aplicação da noite deve ser administrada nesse dia. Se aplicação da noite for esquecida, não deve ser realizada mais tarde.

## Populações especiais

### *Idosos*

Não é necessário ajuste posológico nos doentes idosos ( $\geq 65$  anos) (ver secção 5.2).

### *Compromisso renal*

Não foram realizados estudos formais em doentes com compromisso renal. Contudo, não é necessário ajuste posológico nesta população uma vez que a exposição sistémica ao sirolímus é baixa nos indivíduos que utilizam Hyftor.

### *Compromisso hepático*

Não foram realizados estudos formais em doentes com compromisso hepático. Contudo, não é necessário ajuste posológico nesta população uma vez que a exposição sistémica ao sirolímus é baixa nos indivíduos que utilizam Hyftor (ver secção 4.4).

### *População pediátrica*

A posologia é a mesma em adultos e crianças com idade igual ou superior a 12 anos (até um total de 800 mg de gel por dia).

A dose máxima para doentes com idade entre 6-11 anos é de um total de 600 mg de gel por dia.

A segurança e eficácia de Hyftor em crianças com menos de 6 anos de idade não foram estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos na secção 5.2 mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

## Modo de administração

Apenas para uso cutâneo.

A aplicação deve limitar-se às áreas das lesões de angiofibroma facial (ver secção 4.4).

Deve ser aplicada uma camada fina de gel na pele afetada e massajada suavemente.

O local de aplicação não deve ser ocluído.

O gel não deve ser aplicado em redor dos olhos nem nas pálpebras (ver secção 4.4).

No caso de ausência de efeito do tratamento, a administração de Hyftor deve ser descontinuada após 12 semanas.

As mãos devem ser cuidadosamente lavadas antes e depois da administração do gel para garantir que não fica gel nas mãos, o qual poderia ser ingerido acidentalmente ou desencadear uma exposição ao sirolímus em qualquer outra parte do corpo ou em outras pessoas.

## **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

## **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

### Doentes imunocomprometidos

Embora a exposição sistémica seja muito inferior após o tratamento tópico com Hyftor do que após um tratamento sistémico com sirolímus, como medida de precaução, o gel não deve ser utilizado em adultos e crianças imunocomprometidos.

### Membranas mucosas e pele lesionada

Hyftor não deve ser utilizado em feridas, pele irritada ou pele com um diagnóstico clinicamente confirmado de infeção, bem como em doentes com defeitos conhecidos da barreira cutânea.

O contacto com os olhos ou as membranas mucosas (boca, nariz) deve ser evitado. Por conseguinte, o

gel não deve ser aplicado em redor dos olhos nem nas pálpebras.

#### Fotossensibilidade

Foram observadas reações de fotossensibilidade em doentes tratados com Hyftor (ver secções 4.8 e 5.3). Por conseguinte, os doentes devem evitar a exposição à luz solar natural ou artificial durante o período de tratamento. Os médicos devem aconselhar os doentes quanto a métodos de proteção solar apropriados, tais como a minimização do tempo de exposição ao sol, a utilização de um protetor solar e tapar a pele com vestuário e/ou acessórios para a cabeça apropriados.

#### Cancro de pele

Foi observado cancro de pele após tratamento de longa duração com sirolímus oral em estudos pré-clínicos (ver secção 5.3) e em doentes tratados sistemicamente para imunossupressão. Embora a exposição sistémica seja muito inferior após o tratamento com sirolímus em gel do que após sirolímus administrado sistemicamente, a exposição à luz solar natural ou artificial durante a terapêutica deve ser minimizada ou evitada, recorrendo às mesmas medidas supramencionadas para a prevenção da fotossensibilidade.

#### Doenças linfoproliferativas

Foram notificados casos de doenças linfoproliferativas secundárias à utilização sistémica crónica de agentes imunossupressores em doentes.

#### Compromisso hepático grave

O sirolímus é metabolizado no fígado e as concentrações sanguíneas são baixas após a administração tópica. Como medida de precaução em doentes com compromisso hepático grave, o tratamento deve ser descontinuado no caso de serem observados quaisquer efeitos indesejáveis sistémicos potenciais.

#### Hiperlipidemia

Foram observados níveis séricos aumentados de colesterol e triglicéridos durante o tratamento com sirolímus, em particular, após administração oral. Os doentes com hiperlipidemia estabelecida devem monitorizar regularmente os níveis de lípidos no sangue durante o tratamento com sirolímus em gel.

#### Excipientes com efeito conhecido

##### Etanol

Este medicamento contém 458 mg de etanol em cada grama. Pode causar sensação de queimadura na pele lesionada.

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Não foram realizados estudos de interação.

O sirolímus é extensivamente metabolizado pela isoenzima CYP3A4 e é um substrato para a bomba de efluxo multifármaco, a glicoproteína-P (gp-P). Além disso, foi demonstrado que o sirolímus inibe as isoenzimas do P450 CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A4/5 dos microsomas hepáticos *in vitro*. Tendo em conta a baixa exposição sistémica após a administração tópica, não é de esperar a ocorrência de interações clinicamente relevantes, mas Hyftor deve ser utilizado com cuidado em doentes a tomar medicamentos concomitantes. As potenciais reações adversas devem ser monitorizadas e, caso sejam observadas, o tratamento deve ser interrompido.

Com a exceção dos protetores solares, nenhum outro tratamento tópico deve ser utilizado nas lesões do angiofibroma facial enquanto o tratamento estiver a decorrer.

## Vacinação

Durante o tratamento com Hyftor, as vacinações podem ser menos eficazes. A vacinação com vacinas vivas deve ser evitada durante o tratamento.

## Contraceptivos orais

Não foram realizados estudos de interação com Hyftor e contraceptivos orais. A baixa exposição sistêmica ao sirolímus durante o tratamento tópico com Hyftor torna as interações medicamentosas farmacocinéticas improváveis. A possibilidade de alterações na farmacocinética que possam afetar a eficácia do contraceptivo oral durante o tratamento de longa duração com Hyftor não pode ser totalmente excluída. Por este motivo, as doentes devem ser aconselhadas a utilizarem medidas contraceptivas não hormonais durante o tratamento.

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de Hyftor em mulheres grávidas, é limitada ou inexistente. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva após a administração sistêmica (ver secção 5.3).

Hyftor não deve ser utilizado durante a gravidez a menos que o estado clínico da mulher exija tratamento com sirolímus.

### Amamentação

Os dados farmacocinéticos disponíveis em ratos demonstraram a excreção de sirolímus administrado por via sistêmica no leite. Desconhece-se se o sirolímus é excretado no leite humano, embora os dados clínicos tenham demonstrado que a exposição sistêmica é baixa após a administração de Hyftor. Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com Hyftor tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

### Fertilidade

Foi observado o compromisso de parâmetros espermáticos entre alguns doentes tratados sistemicamente com sirolímus. Na maioria dos casos, estes efeitos foram reversíveis com a descontinuação do tratamento sistêmico com sirolímus.

## **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de Hyftor sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

## **4.8 Efeitos indesejáveis**

### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas notificadas com mais frequência foram acontecimentos de irritação cutânea, incluindo irritação no local de aplicação (34,7%), pele seca (33,7%), acne (19,4%) e prurido (11,2%). Estes acontecimentos foram, em geral, de intensidade ligeira ou moderada, não graves e não levaram à descontinuação do tratamento.

### Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas notificadas nos estudos clínicos estão listadas na Tabela 1 segundo as classes de sistemas de órgãos e a frequência, utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ),

frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ), muito raras ( $< 1/10\ 000$ ), desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas estão apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

**Tabela 1: Reações adversas**

Classe de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes
Infeções e infestações		Conjuntivite Foliculite Furúnculo Tinha versicolor
Afeções oculares		Irritação ocular Eritema da pálpebra Hiperemia ocular
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Desconforto nasal
Doenças gastrointestinais		Estomatite
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Pele seca Prurido Acne	Asteatose Dermatite Dermatite de contacto Dermatite acneiforme Quisto dérmico Eczema Pápula Reação de fotossensibilidade Exantema pruriginoso Dermatite seborreica Dermatite solar Urticária Xerodermia Eritema Erupção cutânea Exfoliação cutânea Irritação cutânea Hemorragia cutânea
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Irritação no local de aplicação	Hemorragia no local de aplicação Parestesia no local de aplicação Tumefação no local de aplicação
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações		Abrasão cutânea

#### Descrição de reações adversas selecionadas

##### *Irritação no local de aplicação*

Ocorreu irritação no local de aplicação de intensidade ligeira ou moderada em 34,7% dos doentes tratados com sirolimus em gel em estudos clínicos. A irritação no local de aplicação não necessitou de descontinuação do tratamento com o medicamento.

##### *Pele seca*

Ocorreu pele seca de intensidade ligeira ou moderada em 33,7% dos doentes tratados com sirolimus em gel em estudos clínicos. A pele seca não necessitou de descontinuação do tratamento com o medicamento.

## Acne

Globalmente, foi notificada acne em 19,4% dos doentes tratados com sirolímus em gel em estudos clínicos. A acne foi de intensidade ligeira ou moderada e não foram notificados casos de acne grave. A acne/dermatite acneiforme não necessitou de descontinuação do tratamento com o medicamento.

## Prurido

Ocorreu prurido de intensidade ligeira ou moderada em 11,2% dos doentes tratados com sirolímus em gel em estudos clínicos. O prurido não necessitou de descontinuação do tratamento com o medicamento.

## População pediátrica

Durante o desenvolvimento clínico não foi observada qualquer diferença na segurança entre doentes pediátricos com idade igual ou superior a 6 anos e doentes adultos incluídos num estudo de Fase III, incluindo 27 doentes com  $\leq 18$  anos de idade (Hyftor: n = 13) e um estudo de longa duração que incluiu 50 doentes com  $\leq 18$  anos de idade (Hyftor: todos).

## Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

## **4.9 Sobredosagem**

Se for ingerido acidentalmente, poderão ser apropriadas medidas de suporte gerais. Devido à fraca solubilidade aquosa e a elevada ligação às proteínas plasmáticas e aos eritrócitos, não é de esperar que o sirolímus seja dialisável com uma extensão significativa.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Imunossuppressores, imunossuppressores seletivos, código ATC: ainda não atribuído

#### Mecanismo de ação

O mecanismo de ação exato do sirolímus no tratamento do angiofibroma no complexo de esclerose tuberosa não é plenamente conhecido.

Em geral, o sirolímus inibe a ativação do mTOR, que é uma proteína cinase da serina/treonina que pertence à família das cinases relacionadas com a fosfatidilinositol-3-cinase (PI3K) e que regula o metabolismo, o crescimento e a proliferação celulares. Nas células, o sirolímus liga-se à imunofilina chamada proteína de ligação do FK-12 (FKBP-12), para gerar um complexo imunossupressor. Este complexo liga-se ao mTOR e inibe a sua ativação.

#### Eficácia e segurança clínicas

Sirolímus em gel foi avaliado num estudo de Fase III, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo (NPC-12G-1).

Neste estudo, os doentes incluídos tinham uma idade  $\geq 6$  anos com um diagnóstico de complexo de esclerose tuberosa com  $\geq 3$  lesões de angiofibroma (AF) vermelhas, faciais com  $\geq 2$  mm de diâmetro e

que não tinham recebido terapêutica anterior com laser ou cirurgia. Os doentes com achados clínicos, tais como erosão, úlceras e erupção nas lesões de angiofibroma ou ao seu redor, que pudessem afetar a avaliação da segurança e da eficácia foram excluídos.

Sirolímus em gel (ou o placebo correspondente) foi aplicado nas lesões faciais de AF duas vezes por dia durante 12 semanas, com uma quantidade de Hyftor gel de 125 mg (correspondendo a 0,25 mg de sirolímus) por 50 cm<sup>2</sup> de área de pele afetada. Não eram permitidos quaisquer outros medicamentos com um efeito terapêutico antecipado na AF associada ao complexo de esclerose tuberosa.

Foi incluído um total de 62 doentes (30 no grupo de sirolímus em gel e 32 no grupo do placebo). A média da idade no grupo de sirolímus em gel era de 21,6 anos e de 23,3 anos no grupo do placebo e os doentes pediátricos representavam 44% da população global do ensaio.

Os resultados do estudo revelaram um aumento estatisticamente significativo no composto de melhoria do AF (definido como uma melhoria concomitante no tamanho do AF e na vermelhidão do AF) às 12 semanas de tratamento com sirolímus em gel comparativamente ao tratamento com placebo, com base na avaliação por uma comissão de revisão independente (IRC). A taxa de resposta, definida como os doentes com melhoria ou melhoria acentuada, foi de 60% com sirolímus em gel *versus* 0% com o placebo (ver Tabela 2).

**Tabela 2: Resultados da eficácia no estudo NPC-12G-1: composto de melhoria do AF pela IRC na semana 12**

	Sirolímus em gel	Placebo
Doentes, n (%)	30 (100,0)	32 (100,0)
Melhorou acentuadamente	5 (16,7)	0
Melhorou	13 (43,3)	0
Melhorou ligeiramente	11 (36,7)	5 (15,6)
Sem alteração	1 (3,3)	26 (81,3)
Exacerbou ligeiramente	0	0
Exacerbou	0	0
Não avaliados	0	1 (3,1)
Valor-p (teste da soma de postos de Wilcoxon)	< 0,001	

A alteração no tamanho do AF na semana 12 comparada com o início do estudo foi “melhorou acentuadamente” ou “melhorou” em 60% (intervalo de confiança [IC] de 95%: 41%-77%) dos doentes que receberam sirolímus em gel *vs.* 3% (IC de 95%: 0%-11%) dos doentes que receberam placebo. A alteração na vermelhidão do AF na semana 12 comparada com o início do estudo (pela IRC) foi “melhorou acentuadamente” ou “melhorou” em 40% (IC de 95%: 23%-59%) dos doentes que receberam sirolímus em gel *vs.* 0% (IC de 95%: 0%-11%) dos doentes que receberam placebo. A Tabela 3 resume a eficácia nos diferentes grupos etários.

**Tabela 3: Resultados da eficácia no estudo NPC-12G-1: composto de melhoria do AF pela IRC na semana 12, estratificado pela idade. Os dados apresentados indicam o resultado “melhorou acentuadamente” e “melhorou”.**

	Sirolímus em gel	Placebo	valor-p*
6-11 anos	5/6 (83,3%)	0/6 (0,0%)	0,004
12-17 anos	6/7 (85,7%)	0/6 (0,0%)	0,010
≥ 18 anos	7/17 (41,2%)	0/20 (0,0%)	0,000

\* teste da soma de postos de Wilcoxon

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### Absorção

No estudo de Fase III em doentes tratados para o angiofibroma, 70% dos doentes tinham concentrações plasmáticas mensuráveis de sirolímus após 12 semanas de tratamento (intervalo



0,11-0,50 ng/ml). No estudo de longa duração de 52 semanas foram colhidas amostras de sangue em pontos temporais predefinidos e a concentração máxima de sirolímus medida em qualquer momento nos doentes adultos foi de 3,27 ng/ml e a concentração máxima de sirolímus medida em qualquer momento nos doentes pediátricos foi de 1.80 ng/ml.

### Distribuição

Para o sirolímus administrado por via sistémica, a semivida terminal em doentes submetidos a transplante renal estáveis após doses orais múltiplas foi de  $62 \pm 16$  horas.

O rácio da concentração sangue/plasma de 36 indica que o sirolímus é repartido extensivamente entre os elementos sanguíneos formados.

### Biotransformação

O sirolímus é um substrato da enzima do citocromo CYP3A4 e da gp-P. O sirolímus é extensivamente metabolizado por O-desmetilação e/ou hidroxilação. É possível identificar sete metabolitos principais no sangue total, incluindo hidroxilo, desmetilo e hidroximetilo. O sirolímus é o principal componente no sangue total humano e a sua contribuição para a atividade imunossupressora é superior a 90%.

### Eliminação

A excreção do sirolímus é principalmente pela via hepática/fecal. Após uma única dose oral de [<sup>14</sup>C]-sirolímus em voluntários saudáveis, a maior quantidade (91,1%) de radioatividade foi recuperada nas fezes e apenas uma pequena quantidade (2,2%) foi excretada na urina.

### Populações especiais

#### Idosos

Não existem dados farmacocinéticos disponíveis após a administração de sirolímus em gel a doentes com idade igual ou superior a 65 anos, uma vez que os estudos efetuados com sirolímus em gel não incluíram doentes desta faixa etária (ver secção 4.2).

#### Compromisso renal

Os dados farmacocinéticos de doentes com compromisso renal não estão disponíveis.

#### Compromisso hepático

Os dados farmacocinéticos de doentes com compromisso hepático não estão disponíveis.

#### População pediátrica

Estatísticas descritivas das concentrações sanguíneas de sirolímus não revelaram diferenças em amostras pós-dose colhidas após 4 e 12 semanas de tratamento entre doentes adultos e pediátricos com idade entre 6-11 anos e 12-17 anos.

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

### Toxicidade de dose repetida e tolerância local

Em macacos *cynomolgus* tratados duas vezes por dia com 2 mg/g e 8 mg/g de gel de sirolímus durante 9 meses foram observados efeitos tóxicos num macho com 8 mg/g de gel e numa fêmea com 2 mg/g de gel para níveis de exposição semelhantes aos níveis de exposição clínica após a administração sistémica de sirolímus e com possível relevância para a utilização clínica. Esses efeitos foram tífite, colite e retite, vacuolização do epitélio tubular proximal renal, dilatação dos túbulos distais e ductos coletores, aumento do tamanho das suprarrenais e hipertrofia/eosinofilia da zona fasciculada,

hipocelularidade da medula óssea, atrofia do timo, nódulos linfáticos e polpa branca do baço, atrofia acinar do pâncreas exócrino e da glândula submandibular.

Após tratamento sistêmico com sirolímus, foi observada vacuolização das células das ilhotas pancreáticas, degenerescência tubular testicular, ulceração gastrointestinal, fraturas e calos ósseos, hematopoiese hepática e fosfolipidose pulmonar.

Foram observadas reações de tipo fotossensibilidade em estudos de tolerância local em porquinhos-da-índia.

### Mutagenicidade

O sirolímus não foi mutagênico em ensaios de mutação reversa bacteriana *in vitro*, no ensaio de aberração cromossômica em células do ovário de hamster chinês, no ensaio de mutação *forward* em células de linfoma de ratinho ou no ensaio do micronúcleo de ratinho *in vivo*.

### Carcinogenicidade

Estudos de carcinogenicidade a longo termo realizados em ratinhos e ratos recorrendo à administração sistêmica de sirolímus revelaram incidências aumentadas de linfomas (ratinhos macho e fêmea), adenoma e carcinoma hepatocelulares (ratinhos macho) e de leucemia granulocítica (ratinhos fêmea). Nos ratinhos observou-se um aumento das lesões cutâneas ulcerativas crônicas. As alterações podem estar relacionadas com imunossupressão crônica. Nos ratos observaram-se adenomas celulares intersticiais testiculares.

Um bioensaio de carcinogênese cutânea com duas fases não revelou desenvolvimento de massas cutâneas após o tratamento com 2 mg/g ou 8 mg/g de gel de sirolímus, indicando que o gel de sirolímus não promove a carcinogênese cutânea quando é administrado após iniciação com dimetilbenz[a]antraceno (DMBA).

### Toxicidade reprodutiva

Em estudos de toxicidade reprodutiva recorrendo à administração sistêmica de sirolímus, foi observado um decréscimo da fertilidade em ratos macho. Foram notificadas reduções parcialmente reversíveis nas contagens de esperma num estudo em ratos com 13 semanas de duração. Foram observadas reduções nos pesos e/ou lesões histológicas testiculares (p. ex., atrofia tubular e células gigantes tubulares) em ratos e num estudo em macacos. Nos ratos, o sirolímus causou toxicidade embrionária/fetal que se manifestou como mortalidade e peso fetal reduzido (com atrasos associados na ossificação esquelética).

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Carbómero  
Etanol anidro  
Trolamina  
Água purificada

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

15 meses

Prazo de validade após a primeira abertura: 4 semanas.

#### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C).

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Manter afastado do fogo.

#### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Bisnaga de alumínio com fecho de polietileno de elevada densidade.

Apresentação: 1 bisnaga contendo 10 g de gel.

#### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Qualquer medicamento restante, bem como os materiais utilizados para a sua administração, têm de ser destruídos de acordo com o procedimento aplicável para agentes citotóxicos e em conformidade com a legislação em vigor relativa à eliminação de resíduos perigosos.

### **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

### **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/23/1723/001

### **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização:

### **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela liberação do lote

MSK Pharmalogistic GmbH  
Donnersbergstraße 4  
64646 Heppenheim  
Alemanha

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento sujeito a receita médica.

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

### **• Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

### **• Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Hyftor 2 mg/g gel  
sirolímus

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada grama de gel contém 2 mg de sirolímus.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipiente: Carbómero, etanol anidro, trolamina e água purificada.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Gel  
10 g

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Apenas para uso cutâneo.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

Eliminar a bisnaga 4 semanas após a primeira abertura.

Data de abertura:  
Data de eliminação:



**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.  
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.  
Manter afastado do fogo.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/23/1723/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Hyftor

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**BISNAGA**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Hyftor 2 mg/g gel  
sirolímus  
Apenas para uso cutâneo.

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

Eliminar a bisnaga 4 semanas após a primeira abertura.

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. CONTEÚDO EM PESO**

10 g

**6. OUTROS**

Conservar no frigorífico

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### Hyftor 2 mg/g gel sirolímus

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é Hyftor e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Hyftor
3. Como utilizar Hyftor
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Hyftor
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Hyftor e para que é utilizado**

Hyftor contém a substância ativa sirolímus, que é um medicamento que reduz a atividade do sistema imunitário.

Nos doentes com complexo de esclerose tuberosa, o m-TOR, que é uma proteína que regula o sistema imunitário, está demasiado ativa. Ao bloquear a atividade do m-TOR, Hyftor regula o crescimento celular e reduz o número ou o tamanho dos angiofibromas.

Hyftor é um medicamento utilizado para tratar adultos e crianças a partir dos 6 anos de idade com angiofibroma na face resultante do complexo de esclerose tuberosa. O complexo de esclerose tuberosa é uma doença genética rara que causa o crescimento de tumores não cancerosos em diferentes órgãos do corpo, incluindo o cérebro e a pele. A doença causa angiofibromas faciais, que são lesões (crescimentos) não cancerosas na pele e nas membranas mucosas (superfícies húmidas do corpo, tais como o revestimento da boca) na face, em muitos doentes.

#### **2. O que precisa de saber antes de utilizar Hyftor**

**Não utilize Hyftor** se tem alergia ao sirolímus ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

#### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico antes de utilizar Hyftor se tiver:

- o sistema imunitário enfraquecido;
- função do fígado gravemente diminuída.

Evite o contacto de Hyftor com os olhos, o revestimento da boca e do nariz ou com feridas. De forma semelhante, não deve ser utilizado em pele irritada ou pele que esteja infetada ou de algum modo lesionada.

No caso de contacto accidental, recomenda-se que retire imediatamente o gel lavando com água.

Evite expor a pele tratada com Hyftor à luz solar direta, pois pode causar efeitos indesejáveis na pele. Isto inclui a luz solar natural e artificial (por exemplo, nos solários). O seu médico vai aconselhá-lo

acerca de uma proteção solar apropriada, tal como a utilização de protetor solar e de vestuário para cobrir a pele ou de acessórios para a cabeça.

### **Crianças**

Hyftor não é recomendado para crianças com menos de 6 anos, uma vez que o medicamento não foi suficientemente estudado neste grupo etário.

### **Outros medicamentos e Hyftor**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente, ou se vier a utilizar outros medicamentos.

Não aplique outros medicamentos na área da pele tratada com Hyftor.

### **Gravidez e amamentação**

Hyftor não é recomendado durante a gravidez, a menos que o médico considere que os benefícios do tratamento são superiores aos riscos. Não existe informação sobre a utilização de Hyftor em mulheres grávidas.

As mulheres em idade fértil devem utilizar uma contraceção segura durante o tratamento com Hyftor.

Não se sabe se o sirolímus é excretado no leite humano após o tratamento com Hyftor. A doente e o médico devem tomar uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com Hyftor tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar este medicamento.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Não se prevê que este medicamento afete a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

### **Hyftor contém álcool**

Este medicamento contém 458 mg de álcool (etanol) em cada grama. Pode causar sensação de queimadura na pele lesionada.

## **3. Como utilizar Hyftor**

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou o farmacêutico se tiver dúvidas.

### **A dose recomendada é**

O seu médico ou farmacêutico vai dizer-lhe que quantidade de gel deve utilizar.

Uma tira de gel com cerca de 0,5 cm duas vezes por dia é o recomendado para uma lesão com cerca de 7 cm por 7 cm (50 cm<sup>2</sup>).

A dose recomendada máxima na face é:

- Crianças entre os 6 e 11 anos: não mais de uma tira de gel com cerca de 1 cm duas vezes por dia
- Adultos e crianças a partir dos 12 anos: não mais de uma tira de gel com cerca de 1,25 cm duas vezes por dia

### **Como aplicar o gel**

Aplique uma camada fina de Hyftor duas vezes por dia (de manhã e à noite) na área da pele afetada e massage suavemente. A aplicação deve ser feita uma vez de manhã e uma vez à noite antes de se deitar. Limite a utilização às áreas de pele afetada pelo angiofibroma. Não cubra a pele afetada após a aplicação de Hyftor.

Lave as mãos cuidadosamente antes e imediatamente após utilizar o gel para evitar espalhar ou ingerir o gel de forma não intencional.

### **Duração da utilização**

O seu médico vai dizer-lhe durante quanto tempo deve utilizar Hyftor.

### **Se utilizar mais Hyftor do que deveria**

Hyftor é aplicado na pele e a absorção para dentro do corpo é mínima. Isto torna uma sobredosagem muito improvável.

Se aplicar demasiado gel numa lesão, retire com cuidado o excesso de gel com um lenço de papel e deite fora o lenço.

Se, acidentalmente, engolir ou outra pessoa engolir algum gel, contacte o seu médico imediatamente.

### **Caso se tenha esquecido de utilizar Hyftor**

Caso se esqueça de utilizar o medicamento de manhã, aplique o gel logo que se lembrar mas sempre antes do jantar do mesmo dia. Depois do jantar, administre Hyftor apenas ao deitar desse mesmo dia. Caso se esqueça de utilizar o medicamento ao deitar, omita essa dose. Não aplique mais gel para compensar uma dose que se esqueceu de utilizar.

### **Se parar de utilizar Hyftor**

O seu médico vai dizer-lhe durante quanto tempo deve utilizar Hyftor e quando pode parar o tratamento. Não pare de o utilizar sem falar primeiro com o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

## **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

### **Muito frequentes** (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- Pele seca
- Pele com comichão
- Acne
- Irritação no local de aplicação, tal como vermelhidão, sensação de queimadura e picadas, comichão, inchaço e/ou dormência

### **Frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- Hemorragia no local de aplicação
- Sensação anormal, incluindo no local de aplicação, tal como dormência, picadas, formigueiro e comichão
- Inchaço no local de aplicação
- Eczema caracterizado por alterações que ocorrem quando a pele fica anormalmente seca, vermelha, com comichão e fissuras
- Quisto dérmico (um quisto que contém tecido sólido ou estruturas, tais como cabelo)
- Erupção na pele, erupção na pele com comichão
- Descamação da pele
- Irritação da pele
- Vermelhidão
- Hemorragia da pele
- Dermatite (inflamação da pele), incluindo dermatite de contacto (inflamação da pele após o contacto com o medicamento), dermatite acneiforme (inflamação da pele com pequenos papos semelhantes à acne), dermatite seborreica (doença da pele que afeta a cabeça com pele vermelha e a descamar), dermatite solar (inflamação da pele após a exposição à luz solar)

- Pele seca, dura e a descamar
- Urticária
- Nódulos
- Furúnculos
- Tinha versicolor (uma infeção fúngica da pele)
- Inflamação do revestimento da boca
- Aumento da sensibilidade à luz
- Vermelhidão da pálpebra
- Olho vermelho
- Irritação do olho
- Conjuntivite (vermelhidão e desconforto no olho)
- Inflamação dos folículos capilares
- 
- Sensações, tais como dormência, formigueiro e picadas
- Desconforto nasal

### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar Hyftor**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e na bisnaga após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C).

Conservar na bisnaga de origem para proteger da luz.

Manter afastado do fogo.

Deitar fora a bisnaga e o gel restante 4 semanas após a abertura.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Hyftor**

- A substância ativa é o sirolimus. Cada grama de gel contém 2 mg de sirolimus.
- Os outros componentes são carbómero, etanol anidro, trolamina e água purificada (ver secção 2 “Hyftor contém álcool”).

### **Qual o aspeto de Hyftor e conteúdo da embalagem**

Hyftor é um gel transparente e incolor. É fornecido numa bisnaga de alumínio contendo 10 g de gel.

Apresentação: 1 bisnaga

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

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

**Fabricante**

MSK Pharmalogistic GmbH  
Donnersbergstraße 4  
64646 Heppenheim  
Alemanha

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. Também existem *links* para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.