

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Hyftor 2 mg/g gel

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En gram gela vsebuje 2 mg sirolimusa.

Pomožna snov z znanim učinkom:

En gram gela vsebuje 458 mg etanola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

gel

Brezbarven prozoren gel.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Hyftor je indicirano za zdravljenje angiofibroma obraza, povezanega s kompleksom tuberozne skleroze, pri odraslih in pediatričnih bolnikih, starih 6 let in več.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

To zdravilo je treba nanesti na prizadeti predel dvakrat na dan (zjutraj in pred spanjem). Nanos je treba omejiti na predele kože z angiofibromom.

Uporabiti je treba odmerek 125 mg gela (oziroma 0,5 cm gela, kar ustreza 0,25 mg sirolimusa) na 50 cm<sup>2</sup> lezije na obrazu.

Največji priporočeni dnevni odmerek na obrazu je:

- bolniki, stari od 6 do 11 let, morajo nanesti do 600 mg gela (1,2 mg sirolimusa), kar ustreza približno 2 cm iztisnjene gela na dan;
- bolniki, stari  $\geq$  12 let, morajo nanesti do 800 mg gela (1,6 mg sirolimusa), kar ustreza približno 2,5 cm iztisnjene gela na dan.

Odmerek je treba enakomerno razdeliti za dva nanosa.

Izpuščeni odmerek

Če bolnik izpusti prvi odmerek zjutraj, ga mora nanesti takoj, ko se spomni, pod pogojem, da se to zgodi pred večerjo tistega dne. V nasprotnem primeru mora tistega dne zdravilo nanesti samo zvečer. Če odmerek izpusti zvečer, ga ne sme nanesti pozneje.

## Posebne populacije

### *Starejši*

Prilagajanje odmerka pri starejših bolnikih ( $\geq 65$  let) ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

### *Okvara ledvic*

Uradnih študij pri bolnikih z okvaro ledvic niso izvedli. Vendar prilagajanje odmerka pri tej populaciji ni potrebno, saj je sistemska izpostavljenost sirolimusu pri posameznikih, ki uporabljajo zdravilo Hyftor, majhna.

### *Okvara jeter*

Uradnih študij pri bolnikih z okvaro jeter niso izvedli. Vendar prilagajanje odmerka pri tej populaciji ni potrebno, saj je sistemska izpostavljenost sirolimusu pri posameznikih, ki uporabljajo zdravilo Hyftor, majhna (glejte poglavje 4.4).

### *Pediatrična populacija*

Odmerjanje je pri odraslih in otrocih, starih 12 let in več, enako (do skupno 800 mg gela na dan).

Največji odmerek za bolnike, stare od 6 do 11 let, je skupno 600 mg gela na dan.

Varnost in učinkovitost zdravila Hyftor pri otrocih, mlajših od 6 let, nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavju 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

## Način uporabe

Samo za dermalno uporabo.

Nanos je treba omejiti na predele z lezijami zaradi angiofibroma obraza (glejte poglavje 4.4).

Na prizadeto kožo je treba nanesti tanek sloj gela in ga nežno vtreti.

Mesto nanosa se ne sme prekriti.

Gel se ne sme nanesti okrog oči in na veke (glejte poglavje 4.4).

Če zdravljenje ni učinkovito, je treba uporabo zdravila Hyftor po 12 tednih prekiniti.

Pred uporabo gela in po njej si je treba temeljito umiti roke, da zagotovimo, da na rokah ni ostankov gela, ki bi jih lahko nenamerno zaužili ali povzročili, da bi bil sirolimusu izpostavljen kateri koli drug del telesa ali druga oseba.

## **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

## **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

### Bolniki z zmanjšanim imunskim odzivom

Čeprav je sistemska izpostavljenost po topičnem zdravljenju z zdravilom Hyftor veliko manjša kot po sistemskega zdravljenju s sirolimusom, se gel iz previdnosti ne sme uporabljati pri imunokompromitiranih odraslih in otrocih.

### Sluznica in poškodovana koža

Zdravilo Hyftor se ne sme uporabljati na ranah, razdraženi koži ali koži s klinično potrjeno diagnozo okužbe in pri bolnikih z znanimi okvarami kožne pregrade.

Izogibati se je treba stiku z očmi ali sluznico (v ustih, nosu). Gel se zato ne sme nanesti okrog oči in na veke.

### Fotosenzitivnost

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Hyftor, so opazili fotosenzitivne reakcije (glejte poglavji 4.8 in 5.3). Bolniki se morajo zato v obdobju zdravljenja izogibati izpostavljanju naravni ali umetni sončni svetlobi. Zdravniki morajo bolnikom svetovati glede ustreznih načinov zaščite pred soncem, kot so zmanjšanje časa, preživetega na soncu, uporaba sredstva za zaščito kože pred soncem in pokritje kože z ustreznimi oblačili in/ali pokrivalom.

### Kožni rak

Kožnega raka so opazili po dolgotrajnem zdravljenju s peroralnim sirolimusom v predkliničnih študijah (glejte poglavje 5.3) in pri bolnikih, ki so se sistemsko zdravili zaradi imunosupresije. Čeprav je sistemska izpostavljenosti med zdravljenjem z gelom sirolimusa veliko manjša kot pri sistemski uporabi sirolimusa, morajo bolniki med zdravljenjem zmanjšati ali preprečiti izpostavljenost naravni ali umetni sončni svetlobi z enakimi ukrepi, kot so navedeni zgoraj za preprečevanje fotosenzitivnosti.

### Limfoproliferativne bolezni

Pri bolnikih so poročali o limfoproliferativnih boleznih, ki so bile posledica kronične sistemske uporabe imunosupresivnih zdravil.

### Huda okvara jeter

Sirolimus se presnavlja v jetrih, koncentracije v krvi pa so po topični uporabi majhne. Iz previdnosti je pri bolnikih s hudo okvaro jeter zdravljenje treba prekiniti, če se pojavijo morebitni sistemski neželeni učinki.

### Hiperlipidemija

Med zdravljenjem s sirolimusom so opazili zvišane ravni holesterola ali trigliceridov v serumu, zlasti po peroralni uporabi. Pri bolnikih s potrjeno hiperlipidemijo je med zdravljenjem z gelom sirolimusa potrebno redno spremljanje ravni lipidov v krvi.

### Pomožne snovi z znanim učinkom

#### Etanol

To zdravilo vsebuje 458 mg etanola v enem gramu. To lahko povzroči pekoč občutek na poškodovani koži.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Sirolimus se obsežno presnavlja z izoencimom CYP3A4 in je substrat za iztočno črpalko za več zdravil, P-glikoprotein (P-gp). Poleg tega sirolimus *in vitro* dokazano zavira citokrom P450 CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 in CYP3A4/5 v človeških jetrnih mikrosomih. Glede na majhno sistemsko izpostavljenost po topični uporabi ni pričakovati, da bi prišlo do klinično pomembnega medsebojnega delovanja, vendar je zdravilo Hyftor pri bolnikih, ki jemljejo zadevna sočasna zdravila, kljub temu treba uporabljati previdno. Potrebno je spremljanje glede morebitnih neželenih učinkov, če se ti pojavijo, pa je treba zdravljenje prekiniti.

Med zdravljenjem se na lezijah zaradi angiofibroma obraza razen sredstev za zaščito kože pred soncem ne smejo uporabljati nobena druga topična zdravila.

## Cepljenje

Med zdravljenjem z zdravilom Hyftor so cepiva lahko manj učinkovita. Cepljenju z živimi cepivi se je med zdravljenjem treba izogibati.

## Peroralni kontraceptivi

Študij medsebojnega delovanja z zdravilom Hyftor in peroralnimi kontraceptivi niso izvedli. Zaradi majhne sistemske izpostavljenosti sirolimusu med topičnim zdravljenjem z zdravilom Hyftor so farmakokinetične interakcije med zdravili malo verjetne. Možnosti sprememb farmakokinetike, ki bi lahko vplivale na učinkovitost peroralnega kontraceptiva med dolgotrajnim zdravljenjem z zdravilom Hyftor, ni mogoče popolnoma izključiti. Bolnicam je zato treba svetovati, naj med zdravljenjem uporabljajo nehormonsko kontracepcijo.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Nosečnost

Podatkov o uporabi zdravila Hyftor pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja po sistemske uporabi (glejte poglavje 5.3). Zdravila Hyftor ne smete uporabljati pri nosečnicah, razen če klinično stanje nosečnice zahteva zdravljenje s sirolimusom.

### Dojenje

Razpoložljivi farmakokinetični podatki pri podganah kažejo na izločanje sistemske uporabljene sirolimusa v mleko. Ni znano, ali se sirolimus izloča v materino mleko, vendar klinični podatki kažejo, da je sistemska izpostavljenost po uporabi zdravila Hyftor majhna.

Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Hyftor, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

### Plodnost

Pri nekaterih bolnikih, ki so prejeli sistemske zdravljenje s sirolimusom, so opazili poslabšanje parametrov semenske tekočine. Ti učinki so bili v večini primerov reverzibilni po prekinitvi sistemskega zdravljenja s sirolimusom.

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo Hyftor nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

## **4.8 Neželeni učinki**

### Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali, so bili dogodki draženja kože, ki so vključevali draženje na mestu uporabe (34,7 %), suho kožo (33,7 %), akne (19,4 %) in pruritus (11,2 %). Ti učinki so bili večinoma blagi ali zmerni, niso bili resni in niso privedli do prekinitve zdravljenja.

### Preglednica neželenih učinkov

Neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih študijah, so navedeni v preglednici 1 po organskih sistemih in pogostnosti v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), zelo redki ( $< 1/10\ 000$ ) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Znotraj posameznih skupin pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

**Preglednica 1: Neželeni učinki**

<b>Organski sistem</b>	<b>Zelo pogosti</b>	<b>Pogosti</b>
Infekcijske in parazitske bolezni		konjunktivitis folikulitis furunkel tinea versicolor
Očesne bolezni		draženje oči eritem vek očesna hiperemija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		neprijeten občutek v nosu
Bolezni prebavil		stomatitis
Bolezni kože in podkožja	suha koža pruritus akne	asteatoza dermatitis kontaktni dermatitis akneiformni dermatitis kožna cista ekcem papula fotosenzitivna reakcija srbeč izpuščaj seboroični dermatitis solarni dermatitis urtikarija kseroderma eritem izpuščaj eksfoliacija kože draženje kože krvavitev iz kože
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	draženje na mestu uporabe	krvavitev na mestu uporabe parestezija na mestu uporabe otekanje na mestu uporabe
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih		abrazija kože

Opis izbranih neželenih učinkovDraženje na mestu uporabe

Blago ali zmerno draženje na mestu uporabe se je pojavilo pri 34,7 % bolnikov, ki so se zdravili z gelom sirolimusa v kliničnih študijah. Zaradi draženja na mestu uporabe ni bila potrebna prekinitve zdravljenja s tem zdravilom.

Suha koža

Blago ali zmerno suha koža se je pojavila pri 33,7 % bolnikov, ki so se zdravili z gelom sirolimusa v kliničnih študijah. Zaradi suhe kože ni bila potrebna prekinitve zdravljenja s tem zdravilom.

Akne

O aknah so poročali pri skupno 19,4 % bolnikov, ki so se zdravili z gelom sirolimusa v kliničnih študijah. Akne so bile blage ali zmerne, o hudih aknah pa niso poročali. Zaradi aken/akneiformnega dermatitisa ni bila potrebna prekinitve zdravljenja s tem zdravilom.

## Pruritus

Blag ali zmeren pruritus se je pojavil pri 11,2 % bolnikov, ki so se zdravili z gelom sirolimusa v kliničnih študijah. Zaradi pruritusa ni bila potrebna prekinitve zdravljenja s tem zdravilom.

## Pediatrična populacija

Med kliničnim razvojem niso opazili razlik med varnostjo pri pediatričnih bolnikih, starih 6 let in več, in odraslih bolnikih, ki so bili vključeni v študijo faze III, ki je vključevala 27 bolnikov, starih  $\leq 18$  let (zdravilo Hyftor:  $n = 13$ ), in dolgotrajno študijo, ki je vključevala 50 bolnikov, starih  $\leq 18$  let (zdravilo Hyftor: vsi).

## Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

V primeru nenamernega zaužitja so lahko primerni splošni podporni ukrepi. Zaradi slabe topnosti v vodi in obsežne vezave na eritrocite in beljakovine v plazmi sirolimusa ni mogoče v večji meri odstraniti z dializo.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, zdravila za selektivno zaviranje imunske odzivnosti, oznaka ATC: še ni bila dodeljena

### Mehanizem delovanja

Natančen mehanizem delovanja sirolimusa pri zdravljenju angiofibroma pri kompleksu tuberozne skleroze ni popolnoma znan.

Na splošno sirolimus zavira aktivacijo mTOR, ki je serin/treonin protein kinaza, ki spada v družino kinaz, povezanih s fosfatidilinozitol-3-kinazo (PI3K – phosphatidylinositol-3-kinase), ter uravnava presnovo, rast in razmnoževanje celic. V celicah se sirolimus veže na imunofilin, FK-vezavni protein-12 (FKBP-12 – FK Binding Protein-12), s katerim tvori imunosupresivni kompleks. Ta kompleks se veže na mTOR in zavira njeno aktivacijo.

### Klinična učinkovitost in varnost

Gel sirolimusa so ocenili v randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji faze III (NPC-12G-1).

V to študijo so bili vključeni bolniki, stari  $\geq 6$  let, ki so imeli diagnosticiran kompleks tuberozne skleroze z  $\geq 3$  rdečimi lezijami zaradi angiofibroma (AF) na obrazu premera  $\geq 2$  mm in pred tem niso prejeli laserskega zdravljenja ali kirurškega posega. Bolnike s kliničnimi spremembami, kot so erozija, razjeda in erupcija na leziji zaradi angiofibroma ali okrog nje, ki bi lahko vplivale na oceno varnosti ali učinkovitosti, so izključili.

Gel sirolimusa (ali ustrezen odmerek placeba) so nanašali na lezije zaradi AF na obrazu dvakrat na dan v obdobju 12 tednov, in sicer 125 mg gela Hyftor (kar ustreza 0,25 mg sirolimusa) na 50 cm<sup>2</sup> prizadete površine kože. Uporaba drugih zdravil s pričakovanim učinkom na AF, povezan s kompleksom

tuberozne skleroze, ni bila dovoljena.

Vključili so skupno 62 bolnikov (30 v skupino z gelom sirolimusa in 32 v skupino s placebo). Povprečna starost je bila 21,6 leta v skupini z gelom sirolimusa in 23,3 leta v skupini s placebo, pediatrični bolniki pa so predstavljali 44 % celotne populacije v preskušanju.

Rezultati študije so pokazali statistično pomembno povečanje sestavljenega izboljšanja AF (opredeljenega kot sočasno izboljšanje velikosti AF in rdečine zaradi AF) po 12 tednih zdravljenja z gelom sirolimusa v primerjavi z zdravljenjem s placebo na podlagi ocene odbora za neodvisni pregled (IRC – independent review committee). Delež bolnikov z odzivom, opredeljenih kot bolniki z izboljšanjem ali izrazitim izboljšanjem, je znašal 60 % pri gelu sirolimusa v primerjavi z 0 % pri placebo (glejte preglednico 2).

**Preglednica 2: Rezultati učinkovitosti v študiji NPC-12G-1: sestavljeno izboljšanje AF po oceni IRC po 12 tednih**

	Gel sirolimusa	Placebo
Bolniki, n (%)	30 (100,0)	32 (100,0)
Izrazito izboljšanje	5 (16,7)	0
Izboljšanje	13 (43,3)	0
Rahlo izboljšanje	11 (36,7)	5 (15,6)
Brez spremembe	1 (3,3)	26 (81,3)
Rahlo poslabšanje	0	0
Poslabšanje	0	0
Brez ocene	0	1 (3,1)
Vrednost p (Wilcoxonov test vsote rangov)	< 0,001	

Velikost AF se je po 12 tednih v primerjavi z izhodiščem izrazito izboljšala ali izboljšala pri 60 % (95-odstotni interval zaupanja (IZ): 41 %–77 %) bolnikov, ki so prejeli gel sirolimusa, v primerjavi s 3 % (95-odstotni IZ: 0 %–11 %) bolnikov, ki so prejeli placebo. Rdečina zaradi AF se je po 12 tednih v primerjavi z izhodiščem (po oceni IRC) izrazito izboljšala ali izboljšala pri 40 % (95-odstotni IZ: 23 %–59 %) bolnikov, ki so prejeli gel sirolimusa, v primerjavi z 0 % (95-odstotni IZ: 0 %–11 %) bolnikov, ki so prejeli placebo. V preglednici 3 je povzeta učinkovitost pri različnih starostnih skupinah.

**Preglednica 3: Rezultati učinkovitosti v študiji NPC-12G-1: sestavljeno izboljšanje AF po oceni IRC po 12 tednih, stratificirano glede na starost. Predstavljeni podatki označujejo izid „izrazito izboljšanje“ in „izboljšanje“.**

	Gel sirolimusa	Placebo	Vrednost p*
6–11 let	5/6 (83,3 %)	0/6 (0,0 %)	0,004
12–17 let	6/7 (85,7 %)	0/6 (0,0 %)	0,010
≥ 18 let	7/17 (41,2 %)	0/20 (0,0 %)	0,000

\* Wilcoxonov test 2 vzorcev

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

V študiji faze III pri bolnikih, ki so se zdravili zaradi angiofibroma, je 70 % bolnikov po 12 tednih zdravljenja imelo izmerljive koncentracije sirolimusa v plazmi (razpon 0,11–0,50 ng/ml). V 52-tedenski dolgotrajni študiji so ob vnaprej določenih časovnih točkah odvzeli vzorce krvi, in največja koncentracija sirolimusa, ki so jo ob kateri koli časovni točki izmerili pri odraslih bolnikih, je bila 3,27 ng/ml, največja koncentracija sirolimusa, ki so jo ob kateri koli časovni točki izmerili pri pediatričnih bolnikih, pa 1,80 ng/ml.



## Porazdelitev

Pri sistemski uporabi sirolimusa je končni razpolovni čas pri stabilnih bolnikih s presajenimi ledvicami po večkratnih peroralnih odmerkih znašal  $62 \pm 16$  ur.

Razmerje med koncentracijo zdravila v krvi in plazmi kaže na to, da se sirolimus obsežno porazdeli v krvne celice.

## Biotransformacija

Sirolimus je substrat tako za citokrom CYP3A4 kot za P-gp. Sirolimus se obsežno presnavlja z O-demetilacijo in/ali hidroksilacijo. V polni krvi je mogoče opredeliti sedem glavnih presnovkov, vključno s hidroksilom, demetilom in hidroksidemetilom. V polni krvi pri človeku prevladuje sirolimus, ki prispeva več kot 90 % imunosupresivnega učinka.

## Izločanje

Sirolimus se v glavnem izloča prek jeter/z blatom. Po enkratnem peroralnem odmerku [ $^{14}\text{C}$ ]-sirolimusa pri zdravih prostovoljcih je bila največja količina (91,1 %) radioaktivnosti prisotna v blatu, le majhna količina (2,2 %) pa se je izločila z urinom.

## Posebne populacije

### Starejši

Podatki o farmakokinetiki po uporabi gela sirolimusa pri bolnikih, starih 65 let in več, niso na voljo, saj bolniki te starosti niso bili vključeni v študije, ki so jih izvedli z gelom sirolimusa (glejte poglavje 4.2).

### Okvara ledvic

Podatki o farmakokinetiki pri bolnikih z okvaro ledvic niso na voljo.

### Okvara jeter

Podatki o farmakokinetiki pri bolnikih z okvaro jeter niso na voljo.

### Pediatrična populacija

Opisni statistični podatki o koncentracijah sirolimusa v krvi niso pokazali pomembnih razlik med vzorci, odvzetimi po odmerku po 4 in 12 tednih zdravljenja, pri odraslih in pediatričnih bolnikih, starih od 6 do 11 let in od 12 do 17 let.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

### Toksičnost pri ponavljajočih odmerkih in lokalno prenašanje zdravila

Pri javanskih makakih, ki so jih 9 mesecev dvakrat na dan zdravili z gelom sirolimusa jakosti 2 mg/g in 8 mg/g, so pri enem samcu, ki je prejemal gel jakosti 8 mg/g, in eni samici, ki je prejemala gel jakosti 2 mg/g, pri izpostavljenostih, ki so bile podobne kliničnim izpostavljenostim po sistemski uporabi sirolimusa, opazili naslednje toksične učinke, ki bi bili lahko pomembni za klinično uporabo: tiflitis, kolitis in rektitis, vakuolizacijo epitelija proksimalnega ledvičnega tubula, dilatacijo distalnega tubula in zbirnih vodov, povečanje nadledvičnih žlez in hipertrofijo/eozinofilijo fascikulatne cone, hipocelularnost kostnega mozga, atrofijo timusa, bezgavk in bele pulpe vranice, acinarno atrofijo eksokrinega pankreasa in submandibularne žleze.

Po sistemskem zdravljenju s sirolimusom so opazili vakuolizacijo celic pankreasnih otočkov, degeneracijo testikularnih tubulov, ulceracijo prebavil, zlome in kaluse kosti, jetrno hematopoezo in

pljučno fosfolipidozo.

V študijah lokalnega prenašanja zdravila pri morskih prašičkih so opazili reakcije, podobne fotosenzitivnosti.

### Mutagenost

Sirolimus ni bil mutagen pri *in vitro* testu reverzних mutacij pri bakterijah, testu kromosomskih aberacij v ovarijskih celicah kitajskega hrčka, testu naprednih mutacij v limfomskih celicah pri miših ter *in vivo* testu mikronukleusov pri miših.

### Kancerogenost

Dolgotrajne študije kancerogenosti, ki so jih izvedli pri miših in podganah, ki so jih sistemsko zdravili s sirolimusom, so pokazale povečano pogostnost limfomov (pri mišjih samcih in samicah), adenoma in karcinoma jetrnih celic (pri mišjih samcih) in granulocitne levkemije (pri mišjih samicah). Pri miših se je povečala pogostnost kroničnih ulceroznih kožnih lezij. Spremembe bi bile lahko povezane s kronično imunosupresijo. Pri podganah so opazili adenome intersticijskih celic v testisih.

Dvostopenjski biološki test karcinogeneze v koži pri miših ni pokazal nastajanja kožnih tvorbo po zdravljenju z gelom sirolimusa jakosti 2 mg/g ali 8 mg/g, kar kaže na to, da gel sirolimusa ne spodbuja karcinogeneze v koži, če se uporablja po uvedbi dimetilbenz[a]antracena (DMBA).

### Vpliv na sposobnost razmnoževanja

V študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja s sistemsko uporabo sirolimusa so opazili zmanjšanje plodnosti pri podganjih samcih. V 13-tedenski študiji pri podganah so poročali o delno reverzibilnih zmanjšanih števila semenčic. Pri podganah in v študiji pri opicah so opazili zmanjšanja mase testisov in/ali histološke lezije (npr. atrofijo tubulov in orjaške celice v tubulih). Pri podganah je sirolimus povzročil embrio-/fetotoksičnost, ki se je pokazala kot smrt in zmanjšana masa ploda (s povezano zapoznelo osifikacijo skeleta).

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

karbomer  
brezvodni etanol  
trolamin  
prečiščena voda

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

15 mesecev

Rok uporabnosti po prvem odprtju: 4 tedne.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v hladilniku (2 °C-8 °C).

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Shranjujte stran od ognja.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Aluminijasta tuba z zaporko iz polietilena visoke gostote.

Velikost pakiranja: 1 tuba, ki vsebuje 10 g gela.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Morebitno preostalo zdravilo in materiale, uporabljene za njegov nanos, je treba uničiti v skladu s postopkom, ki se uporablja za citotoksične snovi, in ob upoštevanju veljavne zakonodaje v zvezi z odstranjevanjem nevarnih odpadkov.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/23/1723/001

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve:

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

## **A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

MSK Pharmalogistic GmbH  
Donnersbergstraße 4  
64646 Heppenheim  
Nemčija

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

### **• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

### **• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**ZUNANJA ŠKATLA**

**1. IME ZDRAVILA**

Hyftor 2 mg/g gel  
sirolimus

**2. NAVEDBA UČINKOVINE**

En gram gela vsebuje 2 mg sirolimusa.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Pomožne snovi: karbomer, brezvodni etanol, trolamin in prečiščena voda.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

gel  
10 g

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Samo za dermalno uporabo.  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Trubo zavrzite 4 tedne po prvem odprtju.

Datum odprtja:  
Datum, ko je treba tubo zavreči:

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku.



Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.  
Shranjujte stran od ognja.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/23/1723/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Hyftor

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH OVOJNINAH**

**TUBA**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Hyftor 2 mg/g gel  
sirolimus  
Samo za dermalno uporabo.

**2. POSTOPEK UPORABE**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Tube zavrzite 4 tedne po prvem odprtju.

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO**

10 g

**6. DRUGI PODATKI**

Shranjujte v hladilniku.

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### Hyftor 2 mg/g gel sirolimus

#### **Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Hyftor in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Hyftor
3. Kako uporabljati zdravilo Hyftor
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Hyftor
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo Hyftor in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo Hyftor vsebuje učinkovino sirolimus, ki je zdravilo, ki zmanjša aktivnost imunskega sistema. Pri bolnikih s kompleksom tuberozne skleroze je beljakovina, ki uravnava imunski sistem, imenovana mTOR, preveč aktivna. Z zaviranjem aktivnosti mTOR zdravilo Hyftor uravnava rast celic in zmanjša število ali velikost angiofibromov.

Zdravilo Hyftor je zdravilo, ki ga uporabljamo za zdravljenje odraslih in otrok, starih 6 let in več, z angiofibromom obraza, ki je posledica kompleksa tuberozne skleroze. Kompleks tuberozne skleroze je redka genetska bolezen, ki povzroča razraščanje nerakavih tumorjev v različnih organih telesa, vključno z možgani in kožo. Bolezen pri številnih bolnikih povzroča angiofibrome obraza, ki so nerakave lezije (novotvorbe) na koži in sluznici (vlažni površini telesa, kot je sluznica v ustih) na obrazu.

#### **2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Hyftor**

**Ne uporabljajte zdravila Hyftor**, če ste alergični na sirolimus ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

#### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom uporabe zdravila Hyftor se posvetujte z zdravnikom, če imate:

- oslavljen imunski sistem,
- močno oslABLJENO delovanje jeter.

Izogibajte se stiku zdravila Hyftor z očmi, sluznico v ustih in nosu ali ranami. Prav tako zdravila ne smete uporabljati na razdraženi koži ali koži, ki je okužena ali kako drugače poškodovana.

Če pride do nenamerne stika, je priporočljivo, da gel nemudoma izperete.

Izogibajte se izpostavljanju kože, zdravljene z zdravilom Hyftor, neposredni sončni svetlobi, saj lahko povzroči neželene učinke na koži. To vključuje tako naravno kot umetno (na primer v solariju) sončno svetlobo. Zdravnik vam bo svetoval glede ustrezne zaščite pred soncem, kot sta uporaba sredstva za

zaščito kože pred soncem in oblačil za prekrivanje kože ali nošenje pokrivala.

### **Otroci**

Zdravilo Hyftor ni priporočljivo za otroke, mlajše od 6 let, saj zdravilo pri tej starostni skupini ni bilo dovolj raziskano.

### **Druga zdravila in zdravilo Hyftor**

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo.

Na predel kože, zdravljen z zdravilom Hyftor, ne nanašajte nobenih drugih zdravil.

### **Nosečnost in dojenje**

Uporaba zdravila Hyftor med nosečnostjo ni priporočljiva, razen če zdravnik meni, da so koristi zdravljenja večje od tveganj. Podatkov o uporabi zdravila Hyftor pri nosečnicah ni.

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem z zdravilom Hyftor uporabljati varno kontracepcijo.

Ni znano, ali se sirolimus po zdravljenju z zdravilom Hyftor izloča v materino mleko. Z zdravnikom se morata odločiti med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Hyftor, pri čemer morata pretehtati prednosti dojenja za vašega otroka in prednosti zdravljenja za vas.

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden uporabite to zdravilo.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Ni pričakovati, da bi to zdravilo vplivalo na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

### **Zdravilo Hyftor vsebuje alkohol**

To zdravilo vsebuje 458 mg alkohola (etanola) v enem gramu. Če ga nanesete na poškodovano kožo, lahko povzroči pekoč občutek.

## **3. Kako uporabljati zdravilo Hyftor**

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

### **Priporočeni odmerek je**

Zdravnik ali farmacevt vam bo pokazal, koliko gela morate uporabiti.

Priporoča se približno 0,5 cm iztisnjenega gela dvakrat na dan za lezijo velikosti približno 7 krat 7 cm (50 cm<sup>2</sup>).

Največji priporočeni odmerek na obrazu je:

- otroci, stari od 6 do 11 let: največ 1 cm iztisnjenega gela dvakrat na dan;
- odrasli in otroci, stari 12 let in več: največ 1,25 cm iztisnjenega gela dvakrat na dan.

### **Kako nanesti gel**

Na prizadeto površino kože dvakrat na dan (zjutraj in zvečer) nanesite tanek sloj zdravila Hyftor in ga nežno vtrite. Zdravilo morate nanesti enkrat zjutraj in enkrat zvečer pred spanjem. Uporabo omejite na predele kože, ki jih je prizadel angiofibrom. Prizadete kože po nanosu zdravila Hyftor ne prekrivajte.

Pred uporabo gela in takoj po njej si temeljito umijte roke, da preprečite, da bi gel nenamerno prenesli drugam ali zaužili.

### **Trajanje uporabe**

Zdravnik vam bo povedal, koliko časa morate uporabljati zdravilo Hyftor.

### **Če ste uporabili večji odmerek zdravila Hyftor, kot bi smeli**

Zdravilo Hyftor se nanaša na kožo, zato je absorpcija v telo minimalna. Preveliko odmerjanje je zato zelo malo verjetno.

Če na lezijo nanesete preveč gela, odvečni gel previdno obrišite s papirnato brisačo in brisačo zavržite.

Če vi ali kdo drug nenamerno zaužije nekaj gela, se nemudoma posvetujte z zdravnikom.

### **Če ste pozabili uporabiti zdravilo Hyftor**

Če zdravilo pozabite uporabiti zjutraj, gel nanesite takoj, ko se spomnite, če je to pred večernim obrokom tistega dne. Če se spomnite po večernem obroku, zdravilo Hyftor tistega dne nanesite le pred spanjem. Če pozabite uporabiti zdravilo pred spanjem, tisti odmerek izpuscite. Ne nanesite več gela, če ste pozabili uporabiti prejšnji odmerek.

### **Če ste prenehali uporabljati zdravilo Hyftor**

Zdravnik vam bo povedal, koliko časa morate uporabljati zdravilo Hyftor in kdaj lahko zdravljenje prekinete. Zdravila ne prenehajte uporabljati, ne da bi se posvetovali z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

### **Zelo pogosti** (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- suha koža
- srbeča koža
- akne
- draženje na mestu uporabe, na primer rdečina, pekoča bolečina, srbenje, otekanje in/ali odrevenelost

### **Pogosti** (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- krvavitev na mestu uporabe
- nenormalni občutki, vključno na mestu uporabe, kot so odrevenelost, ščemenje, mravljinčenje in srbenje
- otekanje na mestu uporabe
- ekcem, za katerega so značilne spremembe, ki se pojavijo, ko koža postane nenormalno suha, rdeča, srbeča in razpokana
- kožna cista (cista, ki vsebuje trdo tkivo ali strukture, kot so lasje)
- izpuščaj, srbeč izpuščaj
- luščenje kože
- draženje kože
- rdečina
- krvavitev iz kože
- dermatitis (vnetje kože), vključno s kontaktnim dermatitisom (vnetje kože po stiku z zdravilom), akneiformni dermatitis (vnetje kože z majhnimi buncicami, podobnimi aknam), seboroični dermatitis (kožna bolezen, ki prizadene glavo, z luskasto in rdečo kožo), solarni dermatitis (vnetje kože po izpostavljenosti sončni svetlobi)
- suha, trda in luskasta koža
- koprivnica
- vozlički
- turi
- tinea versicolor (glivična okužba kože)
- vnetje sluznice v ustih
- povečana občutljivost za svetlobo
- pordelost veke

- rdeče oko
- draženje oči
- konjunktivitis (rdečina in neprijeten občutek v očesu)
- vnetje lasnih mešičkov
- občutki, kot so odrevenelost, ščemenje in mravljinčenje
- neprijeten občutek v nosu

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila Hyftor**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in na tubi poleg oznake „EXP“. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C-8 °C).

Shranjujte v originalni tubi za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Shranjujte stran od ognja.

Tube in morebiten preostanek gela zavržite 4 tedne po odprtju.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo Hyftor**

- Učinkovina je sirolimus. En gram gela vsebuje 2 mg sirolimusa.
- Druge sestavine zdravila so karbomer, brezvodni etanol, trolamin in prečiščena voda (glejte poglavje 2 „Zdravilo Hyftor vsebuje alkohol“).

### **Izgled zdravila Hyftor in vsebina pakiranja**

Zdravilo Hyftor je prozoren brezbarven gel. Na voljo je v aluminijasti tubi, ki vsebuje 10 g gela.

Velikost pakiranja: 1 tuba.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

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

### **Proizvajalec**

MSK Pharmalogistic GmbH  
Donnersbergstraße 4  
64646 Heppenheim  
Nemčija

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.