

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÈ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Hyftor 2 mg/g gel

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje gram gel innehåller 2 mg sirolimus.

### Hjälpämne med känd effekt

Varje gram gel innehåller 458 mg etanol.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Gel

Färglös transparent gel.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Hyftor är avsett för behandling av angiofibrom i ansiktet associerat med tuberös skleroskomplexet hos vuxna och pediatrika patienter från 6 års ålder.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

Detta läkemedel ska appliceras på det påverkade området två gånger dagligen (på morgonen och vid sänggåendet). Appliceringen ska begränsas till hudområden med angiofibrom.

En dos på 125 mg gel (eller 0,5 cm gel, motsvarande 0,25 mg sirolimus) ska administreras per 50 cm<sup>2</sup> område med angiofibrom i ansiktet.

Högsta rekommenderade dagliga dos i ansiktet är:

- Patienter i åldern 6-11 år ska applicera upp till 600 mg gel (1,2 mg sirolimus), motsvarande cirka 2 cm gelsträng per dag.
- Patienter i åldern  $\geq 12$  år ska applicera upp till 800 mg gel (1,6 mg sirolimus), motsvarande cirka 2,5 cm gelsträng per dag.

Dosen ska delas i lika stora doser för två administreringar.

#### Missad dos

Om den första dosen missades på morgonen, ska gelen appliceras så snart detta faktum inses förutsatt att det är före kvällsmåltiden samma dag. I annat fall ska endast kvälldosen appliceras den dagen. Om kvälldosen missas ska den inte appliceras vid en senare tidpunkt.

### Särskilda patientgrupper

#### *Äldre*

Ingen dosjustering krävs för äldre patienter ( $\geq 65$  år) (se avsnitt 5.2).

#### *Nedsatt njurfunktion*

Inga formella studier har utförts på patienter med nedsatt njurfunktion. Dock krävs ingen dosjustering för denna population eftersom den systemiska exponeringen för sirolimus är låg hos personer som använder Hyftor.

#### *Nedsatt leverfunktion*

Inga formella studier har utförts på patienter med nedsatt leverfunktion. Dock krävs ingen dosjustering för denna population eftersom den systemiska exponeringen för sirolimus är låg hos personer som använder Hyftor (se avsnitt 4.4).

#### *Pediatrisk population*

Doseringen är densamma för vuxna och barn från 12 års ålder (upp till totalt 800 mg gel per dag).

Högsta dos för patienter i åldern 6-11 år är totalt 600 mg gel per dag.

Säkerhet och effekt för Hyftor för barn i åldern under 6 år har inte fastställts. Tillgängliga information finns i avsnitt 5.2 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

### Administreringssätt

Endast för kutan användning.

Appliceringen ska begränsas till områden i ansiktet med angiofibromlesioner (se avsnitt 4.4).

Ett tunt lager gel ska administreras på den påverkade huden och gnuggas in varsamt.

Området med applicerad gel ska inte täckas.

Gelen ska inte appliceras runt ögonen eller på ögonlocken (se avsnitt 4.4).

Om ingen behandlingseffekt ses ska administreringen av Hyftor avbrytas efter 12 veckor.

Händerna ska tvättas noggrant före och efter administrering av gelen för att säkerställa att ingen gel finns kvar på händerna och därmed kan sväljas ned oavsiktligt eller leda till att någon annan del av kroppen eller någon annan person exponeras för sirolimus.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Immunsupprimerade personer

Som en försiktighetsåtgärd ska gelen inte användas av immunnedsatta vuxna och barn, även om den systemiska exponeringen är mycket lägre efter topisk behandling med Hyftor än efter systemisk behandling med sirolimus.

#### Slemhinnor och skadad hud

Hyftor ska inte användas på sår, irriterad hud eller hud med en kliniskt bekräftad infektion eller hos patienter med kända defekter i hudbarriären.

Kontakt med ögon och slemhinnor (mun, näsa) ska undvikas. Gelen ska därför inte appliceras runt ögonen eller på ögonlocken.

### Fotosensitivitet

Fotosensitivitetsreaktioner har observerats hos patienter behandlade med Hyftor (se avsnitt 4.8 och 5.3). Patienten ska därför undvika exponering för naturligt eller artificiellt solljus under behandlingsperioden. Läkare ska informera patienten om lämpliga solskyddsmetoder, såsom att minimera tiden i solen, använda solskyddskrämer och täcka huden med lämpliga kläder och/eller huvudbonad.

### Hudcancer

Hudcancer har i prekliniska studier observerats efter långtidsbehandling med oralt sirolimus (se avsnitt 5.3) och hos patienter som behandlas systemiskt för immunsuppression. Även om den systemiska exponeringen är mycket lägre under behandling med sirolimusgel än under behandling med systemiskt administrerat sirolimus, ska patienten förebygga fotosensitivitet genom att minimera eller undvika exponering för naturligt eller artificiellt solljus under behandlingen med hjälp av samma åtgärder som nämns ovan.

### Lymfoproliferativa sjukdomar

Lymfoproliferativa sjukdomar sekundära till kronisk systemisk användning av immunsuppressiva medel har rapporterats hos patienter.

### Gravt nedsatt leverfunktion

Sirolimus metaboliseras i levern och blodkoncentrationerna är låga efter topisk administrering. Som en försiktighetsåtgärd ska behandlingen sättas ut om några potentiella systemiska biverkningar observeras hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion.

### Hyperlipidemi

Ökade serumnivåer av kolesterol eller triglycerider har observerats under behandling med sirolimus, i synnerhet efter oral administrering. Hos patienter med fastställd hyperlipidemi ska lipidnivåerna i blod kontrolleras regelbundet under behandling med sirolimusgel.

### Hjälpämnen med känd effekt

#### *Etanol*

Detta läkemedel innehåller 458 mg etanol i varje gram. Detta kan orsaka en brännande känsla på skadad hud.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Inga interaktionsstudier har utförts.

Sirolimus metaboliseras i hög grad via isoenzymet CYP3A4 och är ett substrat för multiläkemedelseffluxpumpen P-glykoprotein (P-gp). Sirolimus har dessutom visats hämma humant hepatiskt mikrosomalt cytokrom P450 CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 och CYP3A4/5 *in vitro*. Med tanke på den låga systemiska exponeringen efter topisk administrering förväntas inte några kliniskt betydelsefulla interaktioner, men Hyftor ska användas med försiktighet hos patienter som tar samtidigt läkemedel. Eventuella biverkningar ska övervakas och behandlingen ska avbrytas om biverkningar observeras.

Med undantag av solskyddskrämer ska inga andra topiska behandlingar användas på angiofibromlesionerna i ansiktet under pågående behandling.

## Vaccination

Under behandling med Hyftor kan vaccinationer vara mindre effektiva. Vaccination med levande vacciner ska undvikas under behandling.

## P-piller

Inga interaktionsstudier med Hyftor och p-piller har utförts. Den låga systemiska exponeringen av sirolimus under topisk behandling med Hyftor gör farmakokinetiska läkemedelsinteraktioner osannolika. Det går inte att helt utesluta att farmakokinetiska förändringar kan ske och påverka effekten av p-piller under långtidsbehandling med Hyftor. Patienter ska därför rådas att använda icke-hormonella preventivmetoder under behandlingen.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

Det finns inga eller begränsad data från användningen av Hyftor i gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter efter systemisk exponering (se avsnitt 5.3). Hyftor ska användas under graviditet endast då tillståndet innebär att det är absolut nödvändigt att kvinnan behandlas med sirolimus.

### Amning

Tillgängliga farmakokinetiska data från råtta har visat att systemiskt administrerat sirolimus utsöndras i mjölk. Det är okänt om sirolimus utsöndras i bröstmjöl, även om kliniska data har visat att den systemiska exponeringen är låg efter administrering av Hyftor.

Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Hyftor efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

### Fertilitet

Försämrade spermieparametrar har observerats hos vissa patienter som behandlats systemiskt med sirolimus. Dessa effekter var i de flesta fall reversibla vid utsättning av systemisk sirolimusbehandling.

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Hyftor har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

## **4.8 Biverkningar**

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De oftast rapporterade biverkningarna var händelser med hudirritation, däribland irritation på applikationsstället (34,7 %), torr hud (33,7 %), akne (19,4 %) och klåda (11,2 %). Dessa händelser var i allmänhet av lindrig eller måttlig intensitet, ej allvarliga och ledde inte till utsättning av behandlingen.

### Lista över biverkningar i tabellform

Biverkningar rapporterade från kliniska studier listas i tabell 1 efter organsystem och frekvens enligt följande konvention: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp, redovisas biverkningarna efter fallande svårighetsgrad.

**Tabell 1: Biverkningar**

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga
Infektioner och infestationer		Konjunktivit Follikulit Furunkel Tinea versicolour
Ögon		Ögonirritation Ögonlocksserytem Okulär hyperemi
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Obehag i näsan
Magtarmkanalen		Stomatit
Hud och subkutan vävnad	Torr hud Klåda Akne	Asteatotiskt eksem Dermatit Kontaktdermatit Akneiform dermatit Hudcysta Eksem Papel Fotosensitivitetsreaktion Kliande hudutslag Seborroisk dermatit Soleksem Urtikaria Xeroderma Erytem Hudutslag Hudfjällning Hudirritation Hudblödning
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Irritation på appliceringsstället	Blödning på appliceringsstället Parestesi på appliceringsstället Svullnad på appliceringsstället
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer		Skrubbsår

Beskrivning av valda biverkningarIrritation på appliceringsstället

Irritation på appliceringsstället av lindrig eller måttlig intensitet förekom hos 34,7 % av patienterna behandlade med sirolimusgel i kliniska studier. Irritation på appliceringsstället krävde inte utsättning av behandlingen med läkemedlet.

Torr hud

Torr hud av lindrig eller måttlig intensitet förekom hos 33,7 % av patienterna behandlade med sirolimusgel i kliniska studier. Torr hud krävde inte utsättning av behandlingen med läkemedlet.

Akne

Akne rapporterades hos 19,4 % av samtliga patienter behandlade med sirolimusgel i kliniska studier. Aknen var av lindrig eller måttlig intensitet. Inget allvarligt fall av akne rapporterades. Akne/akneiform dermatit krävde inte utsättning av behandlingen med läkemedlet.

## Klåda

Klåda av lindrig eller måttlig intensitet förekom hos 11,2 % av patienterna behandlade med sirolimusgel i kliniska studier. Klåda krävde inte utsättning av behandlingen med läkemedlet.

## Pediatrisk population

Under den kliniska utvecklingen sågs ingen skillnad i säkerhet mellan pediatrika patienter i åldern 6 år och äldre och vuxna patienter i en fas III-studie som omfattade 27 patienter  $\leq$  18 år (Hyftor: n = 13) och en långtidsstudie som omfattade 50 patienter  $\leq$  18 år (Hyftor: samtliga).

## Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

## **4.9 Överdoser**

Vid oavsiktlig nedsväljning kan allmänna understödande åtgärder vara lämpliga. Den ringa lösligheten i vatten och höga bindningen till erythrocyter och plasmaproteiner gör att sirolimus inte är dialyserbart i någon betydande omfattning.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Immunsuppressiva medel, selektiva immunsuppressiva medel, ATC-kod: Ännu ej tilldelad

### Verkningsmekanism

Sirolimus exakta verkningsmekanism i behandlingen av angiofibrom associerat med tuberös skleroskomplexet är inte helt klarlagd.

Generellt hämmar sirolimus aktivering av mTOR som är ett protein-serin-treoninkinase som tillhör den fosfatidylinositol-3-kinas-(PI3K)-relaterade kinasfamiljen och reglerar cellulär metabolism, tillväxt och proliferation. I celler binder sirolimus till immunofilin, FK-bindande protein-12 (FKBP-12) och bildar ett immunsuppressivt komplex. Detta komplex binder till och hämmar aktiveringen av mTOR.

### Klinisk effekt och säkerhet

Sirolimusgel utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas III-studie (NPC-12G-1).

Till denna studie rekryterades patienter i åldern  $\geq$  6 år med diagnosen tuberös skleroskomplexet som hade  $\geq$  3 röda angiofibromlesioner (AF-lesioner) i ansiktet  $\geq$  2 mm i diameter och som inte hade genomgått tidigare laserbehandling eller operation. Patienter med kliniska fynd som erosion, sår och hudutslag på eller runt angiofibromlesionen uteslöts eftersom bedömningen av säkerhet eller effekt kan påverkas i sådana fall.

Sirolimusgel (eller matchande placebo) applicerades på AF-lesioner i ansiktet två gånger dagligen i 12 veckor, med en dos på 125 mg Hyftor gel (motsvarande 0,25 mg sirolimus) per 50 cm<sup>2</sup> påverkad hud. Inga andra läkemedel med en förutsedd behandlingseffekt på AF associerat med tuberös skleroskomplexet var tillåtna.

Totalt 62 patienter rekryterades (30 i sirolimusgelgruppen och 32 i placebogruppen). Genomsnittlig

ålder var 21,6 år i sirolimusgelgruppen och 23,3 år i placebogruppen och pediatrika patienter utgjorde 44 % av hela studiepopulationen.

Resultaten av studien visade en statistiskt signifikant minskning i sammansatt AF-förbättring (definierad som samtidig förbättring av AF-storlek och AF-rodnad) efter 12 veckors behandling med sirolimusgel jämfört med placebobehandling, baserat på bedömning av den oberoende granskningskommittén (IRC). Svararfrekvensen, definierad som andelen patienter med förbättring eller markant förbättring, var 60 % med sirolimusgel jämfört med 0 % med placebo (se tabell 2).

**Tabell 2: Effektnytt i studie NPC-12G-1: sammansatt AF-förbättring enligt IRC vecka 12**

	Sirolimusgel	Placebo
Patienter, n (%)	30 (100,0)	32 (100,0)
Markant förbättring	5 (16,7)	0
Förbättring	13 (43,3)	0
Liten förbättring	11 (36,7)	5 (15,6)
Oförändrat	1 (3,3)	26 (81,3)
Liten försämring	0	0
Försämring	0	0
Ej utvärderat	0	1 (3,1)
p-värde (Wilcoxons rangsummetest)	< 0,001	

Förändring i AF-storlek vecka 12 jämfört med baslinjen visade markant förbättring eller förbättring hos 60 % (95 % konfidensintervall (KI): 41-77 %) av patienterna som fick sirolimusgel jämfört med 3 % (95 % KI: 0-11 %) av patienterna som fick placebo. Förändring i AF-rodnad vecka 12 jämfört med baslinjen (enligt IRC) visade markant förbättring eller förbättring hos 40 % (95 % KI: 23-59 %) av patienterna som fick sirolimusgel jämfört med 0 % (95 % KI: 0-11 %) av patienterna som fick placebo. Tabell 3 sammanfattar effekten i olika åldersgrupper.

**Tabell 3: Effektnytt i studie NPC-12G-1: sammansatt AF-förbättring enligt IRC vecka 12, stratifierat efter ålder. Redovisade data angav utfallen ”markant förbättring” och ”förbättring”.**

	Sirolimusgel	Placebo	p-värde*
6-11 år	5/6 (83,3 %)	0/6 (0,0 %)	0,004
12-17 år	6/7 (85,7 %)	0/6 (0,0 %)	0,010
≥ 18 år	7/17 (41,2 %)	0/20 (0,0 %)	0,000

\* Wilcoxons 2-sampeltest

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

I fas III-studien på patienter behandlade för angiofibrom hade 70 % av patienterna mätbara sirolimuskoncentrationer i plasma efter 12 veckors behandling (intervall 0,11-0,50 ng/ml). Blodprover togs vid fördefinierade tidpunkter under den 52 veckor långa studien. Den högsta sirolimuskoncentration som uppmättes någon gång hos vuxna patienter var 3,27 ng/ml och den högsta sirolimuskoncentration som uppmättes någon gång hos pediatrika patienter var 1,80 ng/ml.

### Distribution

För systemiskt administrerat sirolimus var den terminala halveringstiden hos stabila njurtransplanterade patienter efter upprepade orala doser  $62 \pm 16$  timmar. Kvoten blod:plasma är 36, vilket indikerar att sirolimus i hög grad fördelas till formerade blodpartiklar.

### Metabolism

Sirolimus är ett substrat för både cytokrom CYP3A4 och P-gp. Sirolimus metaboliseras i hög grad via



O-demetylering och/eller hydroxylering. Sju huvudmetaboliter, däribland hydroxyl, demetyl och hydroxidemetyl, kan identifieras i helblod. Sirolimus är den huvudsakliga komponenten i humant helblod och bidrar till mer än 90 % av den immunsuppressiva aktiviteten.

### Eliminering

Sirolimus utsöndras huvudsakligen via den hepatiska/fekala vägen. Efter en enkeldos av [<sup>14</sup>C]-sirolimus till friska frivilliga återvanns det mesta (91,1 %) av radioaktiviteten från feces och endast en mindre mängd (2,2 %) utsöndrades i urinen.

### Särskilda patientgrupper

#### Äldre

Det finns inga farmakokinetiska data tillgängliga efter administrering av sirolimusgel till patienter i åldern 65 år eller äldre eftersom studierna utförda med sirolimusgel inte omfattade patienter i den åldern (se avsnitt 4.2).

#### Nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiska data från patienter med nedsatt njurfunktion är inte tillgängliga.

#### Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiska data från patienter med nedsatt leverfunktion är inte tillgängliga.

#### Pediatrisk population

Beskrivande statistik för blodkoncentrationerna av sirolimus visade inga relevanta skillnader i prover från vuxna och pediatrika patienter i åldern 6-11 år respektive 12-17 år tagna efter dosering efter 4 och 12 veckors behandling.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

### Allmäntoxicitet och lokal tolerans

Hos cynomolgusapor behandlade två gånger dagligen med 2 mg/g och 8 mg/g sirolimus i 9 månader observerades toxiska effekter hos en hane vid 8 mg/g gel och hos en hona vid 2 mg/g gel vid exponeringsnivåer liknande de kliniska exponeringsnivåerna efter systemisk administrering av sirolimus och med möjlig betydelse för klinisk användning. Dessa var: tyfilit, kolit och rektit, vakuolisering av epitel i proximala njurtubuli, dilatering av distala tubuli och samlingsrör, förstoring av binjurarna och hypertrofi/eosinofili av zona fasciculata, hypocellularitet i benmärgen, atrofi av tymus, lymfkörtlar och den vita pulpan i mjälten, acinär atrofi av exokrina pankreas och submandibulära körteln.

Efter systemisk behandling med sirolimus observerades vakuolisering av pankreasöceller, degeneration av testikelgångar, gastrointestinal ulceration, benfrakturer och kallusbildning, leverhematopoes och lungfosfolipidos.

Fotosensitivitetsliknande reaktioner observerades i studier av lokal tolerans på marsvin.

### Mutagenicitet

Sirolimus var inte mutagent i det bakteriella omvända mutationstestet *in vitro*, kromosomaberrationstestet på ovarieceller från kinesisk hamster, framåtmutationstestet på lymfoceller från mus, eller musmikrokärntestet *in vivo*.

## Karcinogenicitet

Långtidsstudier av karcinogenicitet utförda på mus och råtta med systemisk administrering av sirolimus visade ökade incidenser av lymfom (han- och honmus), hepatocellulärt adenom och karcinom (hanmus) och granulocytisk leukemi (honmus). I mus ökade kroniska ulcerösa hudlesioner. Förändringarna kan vara relaterade till kronisk immunsuppression. I råtta noterades interstitiella celladenom i testiklarna.

En tvåstegs bioanalys avseende hudkarcinogenes på mus visade ingen utveckling av hudtumörer efter behandling med 2 mg/g eller 8 mg/g sirolimusgel, vilket tyder på att sirolimusgel inte främjar hudkarcinogenes vid administrering efter initiering med dimetylbens[a]antracen (DMBA).

## Reproduktionstoxicitet

I reproduktionstoxicitetsstudier med systemiskt administrerat sirolimus observerades minskad fertilitet hos hanrättor. Delvis reversibla minskningar av spermieantalet rapporterades i en 13-veckorsstudie på råtta. Minskningar i testikelvikt och/eller histologiska lesioner (t.ex. tubulär atrofi och tubulära jätteceller) observerades hos råtta och i en studie på apa. I råtta orsakade sirolimus embryo-/fostertoxicitet som manifesterades som mortalitet och minskad fostervikt (med åtföljande fördröjning av skelettets ossifikation).

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Karbomer  
Vattenfri etanol  
Trolamin  
Renat vatten

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

15 månader

Hållbarhet efter första öppnandet: 4 veckor.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Håll borta från eld.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Aluminiumtub med kork av högdensitetspolyetylen.

Förpackningsstorlekar: 1 tub innehållande 10 g gel.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Allt överblivet läkemedel, liksom material som använts för dess administrering, måste destrueras i enlighet med riktlinjer för cytotoxiska ämnen och i enlighet med gällande lagstiftning om eliminering av farligt avfall.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/23/1723/001

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet:

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

## **A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

MSK Pharmalogistic GmbH  
Donnersbergstraße 4  
64646 Heppenheim  
Tyskland

## **B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Receptbelagt läkemedel.

## **C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

### **• Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

## **D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

### **• Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Hyftor 2 mg/g gel  
sirolimus

**2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS**

Varje gram gel innehåller 2 mg sirolimus.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Hjälpämnen: Karbomer, vattenfri etanol, trolamin och renat vatten.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Gel  
10 g

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Endast för användning på huden.  
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

Kassera tuben 4 veckor efter första öppnandet.

Öppnas den:  
Kasseras den:



**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i kylskåp.  
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.  
Håll borta från eld.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/23/1723/001

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Hyftor

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**

**TUB**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Hyftor 2 mg/g gel  
sirolimus  
Endast för användning på huden.

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

Läs bipacksedeln före användning.

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

Kassera tuben 4 veckor efter första öppnandet.

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT**

10 g

**6. ÖVRIGT**

Förvaras i kylskåp.

## **B. BIPACKSEDEL**

## Bipacksedel: Information till användaren

### Hyftor 2 mg/g gel sirolimus

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Hyftor är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Hyftor
3. Hur du använder Hyftor
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Hyftor ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Hyftor är och vad det används för**

Hyftor innehåller den aktiva substansen sirolimus, ett läkemedel som minskar aktiviteten i immunsystemet.

Hos patienter med tuberös skleroskomplexet är ett protein som reglerar immunsystemet, m-TOR, överaktivt. Genom att blockera m-TORs aktivitet reglerar Hyftor celltillväxt och minskar antalet av eller storleken på angiofibrom.

Hyftor är ett läkemedel som används för att behandla vuxna och barn från 6 års ålder med angiofibrom i ansiktet orsakat av tuberös skleroskomplexet. Tuberös skleroskomplexet är en sällsynt genetisk sjukdom som leder till att icke-cancerösa tumörer växer i olika organ i kroppen, däribland hjärnan och huden. Sjukdomen orsakar angiofibrom i ansiktet, icke-cancerösa förändringar (utväxter) i huden och slemhinnorna (fuktiga kroppsytor, som munnens insida) i ansiktet hos många patienter.

#### **2. Vad du behöver veta innan du använder Hyftor**

**Använd inte Hyftor** om du är allergisk mot sirolimus eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

#### **Varningar och försiktighet**

Tala med läkare innan du använder Hyftor om du har:

- nedsatt immunsystem
- gravt nedsatt leverfunktion.

Undvik kontakt med ögonen, slemhinnan i mun och näsa samt sår vid användning av Hyftor. Hyftor ska inte heller användas på irriterad hud eller hud som är infekterad eller skadad på annat sätt. I händelse av oavsiktlig kontakt rekommenderas att gelen omedelbart tvättas bort.

Undvik att exponera hud som behandlats med Hyftor för direkt solljus eftersom det kan orsaka biverkningar i huden. Detta inkluderar både naturligt och artificiellt (t.ex. i solarium) solljus. Läkaren ger dig råd om lämpligt solskydd, t.ex. solskyddskräm och kläder för att täcka huden eller en huvudbonad.

### **Barn**

Hyftor rekommenderas inte för barn under 6 års ålder eftersom produkten inte har studerats tillräckligt i denna åldersgrupp.

### **Andra läkemedel och Hyftor**

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel.

Applicera inte andra läkemedel på det hudområde som behandlas med Hyftor.

### **Graviditet och amning**

Hyftor rekommenderas inte under graviditet om inte läkaren anser att fördelarna med behandlingen är större än riskerna. Det finns ingen information om användning av Hyftor i gravida kvinnor. Fertila kvinnor ska använda ett säkert preventivmedel under behandling med Hyftor.

Det är okänt om sirolimus utsöndras i bröstmjolk efter behandling med Hyftor. Du och läkaren ska fatta ett beslut om du ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Hyftor efter att hänsyn tagits till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för dig.

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Detta läkemedel förväntas inte påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

### **Hyftor innehåller alkohol**

Detta läkemedel innehåller 458 mg alkohol (etanol) per gram. Det kan orsaka en brännande känsla på skadad hud.

## **3. Hur du använder Hyftor**

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

### **Rekommenderad dos är**

Läkaren eller apotekspersonalen talar om hur mycket gel du ska använda.

Cirka 0,5 cm gelsträng två gånger dagligen rekommenderas för en hudförändring som är cirka 7 gånger 7 cm (50 cm<sup>2</sup>).

Högsta rekommenderade dos i ansiktet är:

- barn 6 till 11 år: inte mer än 1 cm gelsträng två gånger dagligen
- vuxna och barn från 12 år: inte mer än 1,25 cm gelsträng två gånger dagligen.

### **Hur du applicerar gelen**

Applicera ett tunt lager Hyftor två gånger dagligen (morgon och kväll) på det berörda hudområdet och gnugga in den varsamt. Gelen ska appliceras en gång på morgonen och en gång på kvällen före sänggåendet. Begränsa användningen till hudområden med angiofibrom. Täck inte över huden efter applicering av Hyftor.

Tvätta händerna noga före och omedelbart efter användning av gelen för att undvika oavsiktlig exponering och nedsväljning.

### **Behandlingstid**

Läkaren talar om hur länge du ska behandlas med Hyftor.

### **Om du har använt för stor mängd av Hyftor**

Hyftor appliceras på huden och absorptionen in i kroppen är minimal. Det innebär att en överdos är mycket osannolik.

Om du applicerar för mycket gel på en hudförändring, ska du omsorgsfullt torka bort överskottsgelen med en pappershandduk och sedan kasta den.

Om du eller någon annan av misstag sväljer ned någon mängd gel, ska du omedelbart kontakta läkare.

### **Om du har glömt att använda Hyftor**

Om du glömmet att applicera läkemedlet på morgonen, ska du applicera gelen så snart du kommer ihåg det förutsatt att det är före kvällsmåltiden samma dag. Efter kvällsmåltiden ska du bara administrera kvälldosen av Hyftor vid sänggåendet den dagen. Om du glömmet att använda läkemedlet vid sänggåendet ska du hoppa över den dosen. Applicera inte mer gel för att kompensera för glömd dos.

### **Om du slutar att använda Hyftor**

Läkaren talar om hur länge du ska behandlas med Hyftor och när du kan sluta med behandlingen. Sluta inte att använda det utan att först prata med läkaren.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

## **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

**Mycket vanliga** (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- torr hud
- kliande hud
- akne
- irritation på appliceringsstället, såsom rodnad, sveda, stickningar, klåda, svullnad och/eller domningar.

**Vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- blödning på appliceringsstället
- onormal känsla, inklusive på appliceringsstället, såsom domningar, stickningar, myrkrypningar och klåda
- svullnad på appliceringsstället
- eksem kännetecknat av förändringar som uppstår när huden blir onormalt torr, röd, kliande och sprucken
- hudcysta (en cysta som innehåller fast vävnad eller strukturer som hår)
- hudutslag, kliande hudutslag
- hudfjällning
- hudirritation
- rodnad
- hudblödning
- dermatit (inflammation i huden), inklusive kontaktdermatit (inflammation i huden efter kontakt med läkemedlet), akneiform dermatit (inflammation i huden med små akneliknande blemmor), seborroisk dermatit (hudsjukdom som gör huden på huvudet fjällande och röd), soleksem (inflammation i huden efter exponering för solljus)
- torr, hård och fjällande hud
- nässelutslag
- knottor
- bölder
- tinea versicolour (en svampinfektion i huden)

- inflammation i munslemhinnan
- ökad känslighet för ljus
- rodnad på ögonlocken
- rött öga
- ögonirritation
- konjunktivit (rodnad och obehag i ögat)
- inflammation i hårsäckar
- förnimmelser såsom domningar, stickningar och myrkrypningar
- obehag i näsan.

### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## **5. Hur Hyftor ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och tuben efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).

Förvaras i originaltuben. Ljuskänsligt.

Håll borta från eld.

Kasta tuben och resterande gel 4 veckor efter öppnandet.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## **6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

### **Innehållsdeklaration**

- Den aktiva substansen är sirolimus. Varje gram gel innehåller 2 mg sirolimus.
- Övriga innehållsämnen är karbomer, vattenfri etanol, trolamin och renat vatten (se avsnitt 2 ”Hyftor innehåller alkohol”).

### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

Hyftor är en transparent, färglös gel. Det tillhandahålls i en aluminiumtub innehållande 10 g gel.

Förpackningsstorlekar: 1 tub.

### **Innehavare av godkännande för försäljning**

Plusultra pharma GmbH,  
Fritz-Vomfelde-Str. 36  
40547 Düsseldorf  
Tyskland

### **Tillverkare**

MSK Pharmalogistic GmbH  
Donnersbergstraße 4  
64646 Heppenheim  
Tyskland

### **Denna bipacksedel ändrades senast**

#### **Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.