

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Hyftor 2 mg/g Gel

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jedes Gramm Gel enthält 2 mg Sirolimus.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
 Jedes Gramm Gel enthält 458 mg Ethanol.
 Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Gel
 Farbloses, durchsichtiges Gel.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Hyftor wird angewendet zur Behandlung von mit tuberöser Sklerose assoziierten fazialen Angiofibromen bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 Jahren und älter.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung

Dieses Arzneimittel sollte zweimal täglich (morgens und vor dem Schlafengehen) auf die betroffene Stelle aufgetragen werden. Die Anwendung sollte auf Hautbereiche mit Angiofibromen beschränkt werden. Pro 50 cm² Läsion im Gesicht sollte eine Dosis von 125 mg Gel (oder 0,5 cm Gel, entsprechend 0,25 mg Sirolimus) angewendet werden.

Die empfohlene maximale Tagesdosis im Gesicht beträgt:

- Patienten im Alter von 6–11 Jahren sollten bis zu 600 mg Gel (1,2 mg Sirolimus) anwenden, entsprechend ca. 2 cm Gelstrang pro Tag.
- Patienten im Alter von ≥ 12 Jahren sollten bis zu 800 mg Gel (1,6 mg Sirolimus) anwenden, entsprechend ca. 2,5 cm Gelstrang pro Tag.

Die Dosis sollte in zwei Anwendungen gleicher Menge geteilt werden.

Versäumte Dosis

Wurde die erste Dosis am Morgen versäumt, sollte die Anwendung sofort nach Feststellung des Versäumnisses nachgeholt werden, sofern dies vor dem Abendessen desselben Tages geschieht. Ansonsten sollte an diesem Tag nur die abendliche Anwendung erfolgen. Wenn die abendliche Anwendung versäumt wurde, sollte diese nicht zu einem späteren Zeitpunkt nachgeholt werden.

Besondere PatientengruppenÄltere Patienten

Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Es wurden keine formalen Studien an Patienten mit Nierenfunktionsstörungen durchgeführt. In dieser Patientenpopulation ist jedoch keine Dosisanpassung erforderlich, da die systemische Exposition gegenüber Sirolimus bei Personen, die Hyftor anwenden, gering ist.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Es wurden keine formalen Studien an Patienten mit Leberfunktionsstörungen durchgeführt. In dieser Patientenpopulation ist jedoch keine Dosisanpassung erforderlich, da die systemische Exposition gegenüber Sirolimus bei Personen, die Hyftor anwenden, gering ist (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Dosierung ist bei Erwachsenen und Kindern ab 12 Jahren gleich (bis zu einer Gesamtdosis von 800 mg Gel pro Tag).

Die maximale Dosis für Patienten in einem Alter von 6–11 Jahren beträgt insgesamt 600 mg Gel pro Tag.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Hyftor bei Kindern im Alter von unter 6 Jahren ist nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

Nur zur Anwendung auf der Haut.

Die Anwendung sollte auf Bereiche mit Angiofibromen im Gesicht beschränkt werden (siehe Abschnitt 4.4.).

Eine dünne Schicht des Gels sollte auf die betroffene Haut aufgetragen und leicht eingerieben werden.

Die Applikationsstelle sollte nicht abgedeckt werden.

Das Gel sollte nicht um die Augen und auf den Augenlidern angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Falls sich kein Behandlungseffekt zeigt, sollte die Anwendung von Hyftor nach 12 Wochen abgebrochen werden.

Vor und nach der Anwendung des Gels sollten die Hände sorgfältig gewaschen werden, um sicherzustellen, dass kein Gel auf den Händen verbleibt, das versehentlich verschluckt werden oder eine Exposition gegenüber Sirolimus an einem anderen Körperteil oder bei anderen Personen auslösen könnte.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die AnwendungImmunsupprimierte Patienten

Obwohl die systemische Exposition nach einer topischen Behandlung mit Hyftor viel geringer ist als nach einer systemischen Behandlung mit Sirolimus, sollte das Gel bei immungeschwächten Erwachsenen und Kindern als Vorsichtsmaßnahme nicht angewendet werden.

Schleimhäute und geschädigte Haut

Hyftor sollte nicht auf Wunden, gereizter Haut oder Haut mit klinisch gesicherter Infektionskrankung sowie bei Patienten mit bekannten Störungen der Hautbarrierefunktion angewendet werden.

Der Kontakt mit Augen oder Schleimhäuten (Mund, Nase) ist zu vermeiden. Daher sollte das Gel nicht um die Augen und auf den Augenlidern angewendet werden.

Photosensibilität

Bei Patienten, die mit Hyftor behandelt wurden, wurden Photosensibilitätsreaktionen beobachtet (siehe Abschnitte 4.8 und 5.3). Daher sollten die Patienten während der Behandlung natürliches oder künstliches Sonnenlicht meiden. Die Ärzte sollten die Patienten über geeignete Sonnenschutzmethoden beraten, wie die Minimierung der Aufenthaltsdauer in der Sonne, die Verwendung eines Sonnenschutzmittels und das Bedecken der Haut mit geeigneter Kleidung und/oder Kopfbedeckung.

Hautkrebs

Hautkrebs wurde nach Langzeitbehandlung mit oral verabreichtem Sirolimus in präklinischen Studien (siehe Abschnitt 5.3) und bei Patienten, die eine systemische immunsuppressive Therapie erhielten, beobachtet. Auch wenn die systemische Exposition während der Behandlung mit Sirolimus-Gel viel geringer ist als die bei systemisch verabreichtem Sirolimus, sollten die Patienten während der Therapie die Exposition gegenüber natürlichem oder künstlichem Sonnenlicht minimieren oder gänzlich vermeiden, indem sie die gleichen wie oben beschriebenen Maßnahmen zur Vermeidung einer Photosensibilität ergreifen.

Lymphoproliferative Erkrankungen

Bei Patienten wurden über lymphoproliferative Erkrankungen als Folge der chronischen systemischen Einnahme von Immunsuppressiva berichtet.

Schwere Leberfunktionsstörung

Sirolimus wird in der Leber verstoffwechselt; die Konzentrationen im Blut sind nach topischer Anwendung gering. Als Vorsichtsmaßnahme sollte bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung die Behandlung abgebrochen werden, wenn mögliche systemische Nebenwirkungen beobachtet werden.

Hyperlipidämie

Erhöhte Serumspiegel von Cholesterin oder Triglyceriden wurden während der Behandlung mit Sirolimus, insbesondere nach oraler Gabe, beobachtet. Bei Patienten mit nachgewiesener Hyperlipidämie sollten die Blutfettwerte während der Behandlung mit Sirolimus-Gel regelmäßig kontrolliert werden.

Sonstige Bestandteile mit bekannter WirkungEthanol

Dieses Arzneimittel enthält 458 mg Ethanol pro Gramm. Bei geschädigter Haut kann es ein brennendes Gefühl hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Sirolimus wird weitgehend durch das Isoenzym CYP3A4 metabolisiert und ist ein Substrat des Multidrug-Effluxtransporters P-Glykoprotein (P-gp). Darüber hinaus hat sich gezeigt, dass Sirolimus in vitro die mikrosomalen Cytochrome P450 CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 und CYP3A4/5 der menschlichen Leber hemmt. Angesichts der geringen systemischen Exposition nach topischer Verabreichung ist nicht zu erwarten.

ten, dass klinisch relevante Wechselwirkungen auftreten; bei Patienten, die entsprechende Begleitmedikamente einnehmen, sollte Hyftor allerdings mit Vorsicht angewendet werden. Mögliche unerwünschte Wirkungen sind zu überwachen, und im Falle eines Auftretens sollte die Behandlung unterbrochen werden.

Mit Ausnahme von Sonnenschutzmitteln sollten während der Behandlung keine anderen topischen Behandlungen auf den Läsionen im Gesicht angewendet werden.

Impfung

Während der Behandlung mit Hyftor kann eine Impfung weniger wirksam sein. Die Anwendung von Lebendimpfstoffen sollte während der Behandlung vermieden werden.

Orale Kontrazeptiva

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Hyftor und oralen Kontrazeptiva durchgeführt. Aufgrund der geringen systemischen Exposition gegenüber Sirolimus während der topischen Behandlung mit Hyftor ist das Auftreten pharmakokinetischer Wechselwirkungen unwahrscheinlich. Die Möglichkeit von Veränderungen in der Pharmakokinetik, die die Wirksamkeit des oralen Kontrazeptivums während einer Langzeitbehandlung mit Hyftor beeinträchtigen könnten, kann aber nicht vollständig ausgeschlossen werden. Aus diesem Grund sollte den Patientinnen geraten werden, während der Behandlung nicht hormonelle Methoden der Empfängnisverhütung anzuwenden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Hyftor bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität nach systemischer Anwendung gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Hyftor sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der klinische Zustand der Frau erfordert eine Behandlung mit Sirolimus.

Stillzeit

Die zur Verfügung stehenden pharmakokinetischen Daten von Ratten zeigten, dass systemisch angewendetes Sirolimus in die Milch übergeht. Es ist nicht bekannt ob Sirolimus in die Muttermilch übergeht, obgleich klinische Daten gezeigt haben, dass die systemische Exposition nach der Anwendung von Hyftor gering ist.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Hyftor verzichtet werden soll / die Behandlung mit Hyftor zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Bei einigen Patienten, die eine systemische Behandlung mit Sirolimus erhalten haben, sind Beeinträchtigungen der Spermienparameter beobachtet worden. Diese Wirkungen waren in den meisten Fällen nach Absetzen

der systemischen Sirolimus-Behandlung reversibel.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Hyftor hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen waren Hautreizungen, einschließlich Reizungen an der Applikationsstelle (34,7 %), trockene Haut (33,7 %), Akne (19,4 %) und Pruritus (11,2 %). Diese Ereignisse waren im Allgemeinen leicht oder mäßig stark, nicht schwerwiegend und führten nicht zum Abbruch der Behandlung.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Die in den klinischen Studien gemeldeten Nebenwirkungen sind in Tabelle 1 nach Systemorganklasse und Häufigkeit unter Verwendung der folgenden Konvention aufgeführt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$),

selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), sehr selten ($< 1/10\,000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen in der Reihenfolge ihres abnehmenden Schweregrads aufgeführt.

Siehe Tabelle 1

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Reizung an der Applikationsstelle

In klinischen Studien traten bei 34,7 % der mit Sirolimus-Gel behandelten Patienten leichte oder mittelschwere Reizungen an der Applikationsstelle auf. Reizungen an der Applikationsstelle erforderten keine Unterbrechung der Behandlung mit dem Arzneimittel.

Trockene Haut

Trockene Haut wurde in klinischen Studien bei 33,7 % der mit Sirolimus-Gel behandelten Patienten in leichter oder mittelschwerer Ausprägung beobachtet. Trockene Haut erforderte keine Unterbrechung der Behandlung mit dem Arzneimittel.

Tabelle 1: Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Konjunktivitis Follikulitis Furunkel Tinea versicolour
Augenerkrankungen		Augenreizung Erythem des Augenlids Okuläre Hyperämie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Nasale Beschwerden
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Stomatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Trockene Haut Pruritus Akne	Asteatose Dermatitis Kontaktdermatitis Akneiforme Dermatitis Hautzyste Ekzem Papeln Photosensibilisierungsreaktion Juckender Ausschlag Seborrhoische Dermatitis Dermatitis solaris Urtikaria Xerodermie Erythem Ausschlag Exfoliation der Haut Hautreizung Hautblutung
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reizung an der Applikationsstelle	Blutung an der Applikationsstelle Parästhesie an der Applikationsstelle Schwellung an der Applikationsstelle
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Hautabschürfung

Akne

Akne trat in klinischen Studien bei 19,4 % der mit Sirolimus-Gel behandelten Patienten auf. Akne wurde in leichter oder mittelschwerer Ausprägung beobachtet; keine schwerwiegende Akne wurde berichtet. Akne/Akneiforme Dermatitis erforderte keine Unterbrechung der Behandlung mit dem Arzneimittel.

Pruritus

Pruritus wurde in klinischen Studien bei 11,2 % der mit Sirolimus-Gel behandelten Patienten in leichter oder mittelschwerer Ausprägung beobachtet. Pruritus erforderte keine Unterbrechung der Behandlung mit dem Arzneimittel.

Kinder und Jugendliche

Im Rahmen der klinischen Entwicklung wurde hinsichtlich der Sicherheit zwischen pädiatrischen Patienten im Alter von 6 Jahren und älter und erwachsenen Patienten in einer Phase-III-Studie mit 27 Patienten ≤ 18 Jahren (Hyftor: n = 13) und einer Langzeitstudie mit 50 Patienten ≤ 18 Jahren (Hyftor: alle) kein Unterschied festgestellt.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei versehentlichem Verschlucken können allgemeine unterstützende Maßnahmen angebracht sein. Aufgrund der geringen Wasserlöslichkeit und der hohen Bindung an Erythrozyten und Plasmaprotein ist anzunehmen, dass Sirolimus nicht in nennenswertem Ausmaß dialysierbar ist.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Protein-kinase-Inhibitoren, Mammalian target of rapamycin (mTOR)-Kinase-Inhibitoren, ATC-Code: L01EG04

Wirkmechanismus

Der genaue Wirkmechanismus von Sirolimus bei der Behandlung von Angiofibromen bei tuberöser Sklerose ist nicht genau bekannt. Im Allgemeinen hemmt Sirolimus die Aktivierung von mTOR, einer Serin/Threonin-Proteinkinase, die zur Familie der Phosphoinositid-3-Kinasen (PI3K) gehört und den zellulären Stoffwechsel, das Wachstum und die Proliferation reguliert. In Zellen bindet Sirolimus an das Immunophilin FK bindendes Protein 12 (FKBP-12), um einen immunsuppressiven Komplex zu bilden. Dieser Komplex bindet an mTOR und hemmt dessen Aktivierung.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Sirolimus-Gel wurde in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie (NPC-12G-1) untersucht.

In diese Studie wurden Patienten im Alter von ≥ 6 Jahren aufgenommen, bei denen eine tuberöse Sklerose mit ≥ 3 fazialen, roten Angiofibromen (AF) mit einem Durchmesser von ≥ 2 mm diagnostiziert worden war und die sich zuvor keiner Lasertherapie oder operativem Eingriff unterzogen hatten. Patienten mit klinischen Befunden wie Erosionen, Geschwüren und Eruptionen auf oder um die Läsion des Angiofibroms, durch die die Bewertung der Sicherheit oder Wirksamkeit beeinträchtigt werden könnte, wurden ausgeschlossen.

Sirolimus-Gel (oder ein entsprechendes Placebo) wurde 12 Wochen lang zweimal täglich auf die AF-Läsionen im Gesicht aufgetragen, und zwar mit einer Hyftor-Gelmengende von 125 mg (entsprechend 0,25 mg Sirolimus) pro 50 cm² betroffene Hautfläche. Andere Arzneimittel, bei denen ein Behandlungseffekt auf AF im Zusammenhang mit tuberöser Sklerose zu erwarten ist, waren nicht erlaubt. Es nahmen insgesamt 62 Patienten teil (30 in der Sirolimus-Gel-Gruppe und 32 in der Placebo-Gruppe). Das Durchschnittsalter betrug 21,6 Jahre in der Sirolimus-Gel-Gruppe und 23,3 Jahre in der Placebo-Gruppe, und der Anteil der pädiatrischen Patienten an der gesamten Studienpopulation lag bei 44 %.

Die Ergebnisse der Studie zeigten eine statistisch signifikante Zunahme der zusammengesetzten AF-Verbesserung (definiert als gleichzeitige Verbesserung in der AF-Größe und der AF-Rötung) nach 12 Wochen unter der Sirolimus-Gel-Behandlung im Vergleich zur Placebo-Behandlung, basierend auf der Bewertung des unabhängigen Prüfungsausschusses (IRC). Die Ansprechrate, also die Patienten, bei denen eine Besserung oder

eine deutliche Besserung eintrat, betrug unter Sirolimus-Gel 60 % gegenüber 0 % unter Placebo (siehe Tabelle 2).

Siehe Tabelle 2

Die Veränderung der AF-Größe in Woche 12 im Vergleich zum Ausgangswert zeigte sich bei 60 % (95 %-Konfidenzintervall [KI]: 41–77 %) der Patienten, die Sirolimus-Gel erhielten, als deutlich verbessert oder verbessert gegenüber 3 % (95 %-KI: 0–11 %) der Patienten, die Placebo erhielten. Die Veränderung der AF-Rötung in Woche 12 im Vergleich zum Ausgangswert (IRC-Bewertung) zeigte sich bei 40 % (95 %-KI: 23–59 %) der Patienten, die Sirolimus-Gel erhielten, als deutlich verbessert oder verbessert gegenüber 0 % (95 %-KI: 0–11 %) der Patienten, die Placebo erhielten. Tabelle 3 gibt einen Überblick über die Wirksamkeit in verschiedenen Altersgruppen.

Siehe Tabelle 3

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**Resorption**

In der Phase-III-Studie mit wegen eines Angiofibroms behandelten Patienten wiesen 70 % der Patienten nach 12 Behandlungswochen messbare Sirolimus-Plasmakonzentrationen auf (Bereich 0,11–0,50 ng/ml). In der 52-wöchigen Langzeitstudie wurden zu festgelegten Zeitpunkten Blutproben entnommen. Die maximale Sirolimus-Konzentration, die zu einem beliebigen Zeitpunkt bei erwachsenen Patienten gemessen wurde, betrug 3,27 ng/ml und die maximale Sirolimus-Konzentration, die zu einem beliebigen Zeitpunkt bei pädiatrischen Patienten gemessen wurde, 1,80 ng/ml.

Verteilung

Bei systemisch verabreichtem Sirolimus betrug die terminale Halbwertszeit bei stabilen

Tabelle 2: Wirksamkeitsergebnisse in Studie NPC-12G-1: Zusammengesetzte AF-Verbesserung nach IRC-Beurteilung in Woche 12

	Sirolimus-Gel	Placebo
Patienten, n (%)	30 (100,0)	32 (100,0)
Deutliche Verbesserung	5 (16,7)	0
Verbesserung	13 (43,3)	0
Leichte Verbesserung	11 (36,7)	5 (15,6)
Unverändert	1 (3,3)	26 (81,3)
Leichte Verschlechterung	0	0
Verschlechterung	0	0
Nicht beurteilt	0	1 (3,1)
p-Wert (Wilcoxon-Rangsummentest)	< 0,001	

Tabelle 3: Wirksamkeitsergebnisse in Studie NPC-12G-1: Zusammengesetzte AF-Verbesserung nach Beurteilung durch IRC in Woche 12, nach Alter stratifiziert. Die präsentierten Daten zeigen das Ergebnis „deutlich verbessert“ und „verbessert“.

	Sirolimus-Gel	Placebo	p-Wert*
6-11 Jahre	5/6 (83,3 %)	0/6 (0,0 %)	0,004
12-17 Jahre	6/7 (85,7 %)	0/6 (0,0 %)	0,010
≥ 18 Jahre	7/17 (41,2 %)	0/20 (0,0 %)	0,000

* Wilcoxon-Test für 2 Stichproben

Nierentransplantationspatienten nach mehrfacher oraler Gabe 62 ± 16 Stunden. Das Verhältnis von Blut zu Plasma von 36 deutet darauf hin, dass Sirolimus in hohem Maße in die geformten Blutelemente verteilt wird.

Biotransformation

Sirolimus ist ein Substrat sowohl für das Cytochrom CYP3A4 als auch für P-gp. Sirolimus wird weitgehend durch O-Demethylierung und/oder Hydroxylierung metabolisiert. Sieben Hauptmetaboliten, darunter Hydroxyl, Demethyl und Hydroxydemethyl, sind im Vollblut nachweisbar. Sirolimus ist der Hauptbestandteil im menschlichen Vollblut und trägt zu mehr als 90 % der immun-suppressiven Wirkung bei.

Elimination

Die Ausscheidung von Sirolimus erfolgt hauptsächlich über die Leber/Fäzes. Nach einer einmaligen oralen Verabreichung von [^{14}C]-Sirolimus an gesunde Probanden wurde der größte Anteil (91,1 %) der Radioaktivität aus den Fäzes wiedergewonnen, und nur eine geringe Menge (2,2 %) wurde mit dem Urin ausgeschieden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Es liegen keine pharmakokinetischen Daten nach der Anwendung von Sirolimus-Gel bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter vor, da die mit Sirolimus-Gel durchgeführten Studien keine Patienten in diesem Alter einschlossen (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Pharmakokinetische Daten von Patienten mit Nierenfunktionsstörungen sind nicht verfügbar.

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Pharmakokinetische Daten von Patienten mit Leberfunktionsstörungen sind nicht verfügbar.

Kinder und Jugendliche

Deskriptive statistische Analysen der Sirolimus-Konzentrationen im Blut ergaben keine relevanten Unterschiede zwischen erwachsenen und pädiatrischen Patienten im Alter von 6 bis 11 bzw. 12 bis 17 Jahren in den Proben, die nach 4 und 12 Wochen der Behandlung entnommen wurden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxizität bei wiederholter Gabe und lokale Verträglichkeit

Bei Javaneraffen, die über einen Zeitraum von 9 Monaten zweimal täglich mit 2 mg/g und 8 mg/g Sirolimus-Gel behandelt wurden, wurden bei einem männlichen Tier mit 8 mg/g Gel und bei einem weiblichen Tier mit 2 mg/g Gel bei Expositionswerten, die mit den klinischen Expositionswerten nach systemischer Verabreichung von Sirolimus vergleichbar sind, toxische Wirkungen beobachtet, welche für die klinische Anwendung von Bedeutung sein könnten: Typhlitis, Colitis und Rektitis, Vakuolisierung der proximalen Tubulusepithelien der Nieren, Dilatation des distalen Tubulus und der Sammelrohre, Vergrößerung der Nebennieren und Hypertrophie/Eosinophilie der Zona fasciculata, Hypozellularität des Knochenmarks,

Atrophie der Thymusdrüse, der Lymphknoten und der weißen Milzpulpa, azinäre Atrophie des exokrinen Pankreas und der Glandula submandibularis.

Nach einer systemischen Behandlung mit Sirolimus wurden eine Pankreasinseldegeneration, eine testikuläre Tubulusdegeneration, gastrointestinale Ulzeration, Knochenfrakturen und Kallus, hepatische Hämatopoese und pulmonale Phospholipidose beobachtet.

In Studien zur lokalen Verträglichkeit an Meerschweinchen wurden photosensibilisierungsähnliche Reaktionen beobachtet.

Mutagenität

Sirolimus war *in vitro* nicht mutagen in Ames-Tests, im Chromosomenaberrationstest in CHO-Zellen und im Maus-Lymphoma-Assay sowie *in vivo* im Maus-Mikronukleus-Test.

Karzinogenität

Langzeitkarzinogenitätsstudien an Mäusen und Ratten unter systemischer Sirolimus-Anwendung zeigten ein gehäuftes Auftreten von Lymphomen (männliche und weibliche Mäuse), Leberzelladenomen und -karzinomen (männliche Mäuse) und granulozytärer Leukämie (weibliche Mäuse). Bei Mäusen stieg die Zahl der chronisch-ulzerativen Hautläsionen an. Die Veränderungen basierten möglicherweise auf der chronischen Immunsuppression. Bei Ratten wurden testikuläre interstitielle Zelladenome beobachtet.

Ein zweistufiger Bioassay zur Hautkarzinogenese bei Mäusen zeigte keine Entwicklung von Hautmassen nach der Behandlung mit 2 mg/g oder 8 mg/g Sirolimus-Gel, was darauf hindeutet, dass Sirolimus-Gel die Hautkarzinogenese nicht fördert, wenn es nach der Initiierung mit Dimethylbenzo[a]anthracen (DMBA) verabreicht wird.

Reproduktionstoxizität

In Studien zur Reproduktionstoxizität unter systemischer Anwendung von Sirolimus wurde bei männlichen Ratten eine verringerte Fertilität beobachtet. Von teilweise reversibler Reduktion der Spermienmenge wurde in einer Studie mit Ratten über einen Zeitraum von 13 Wochen berichtet. Verminderungen des Hodengewichts und/oder histologische Läsionen (z. B. tubuläre Atrophie und tubuläre Riesenzellen) wurden bei Ratten und in einer Studie mit Affen beobachtet. Bei Ratten führte die Gabe von Sirolimus zu Embryo-/Fetotoxizität, die sich in Sterblichkeit und reduziertem Fetalgewicht (bei gleichzeitig verzögerter Skelettossifikation) zeigte.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Carbomer
Ethanol
Trolamin
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

15 Monate
Haltbarkeit nach dem ersten Öffnen: 4 Wochen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern ($2^\circ\text{C} - 8^\circ\text{C}$). In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Von Feuer fernhalten.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminiumtube mit Verschluss aus hochdichtem Polyethylen.
Packungsgröße: 1 Tube mit 10 g Gel.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel sowie die für seine Anwendung verwendeten Materialien sind gemäß dem für zytotoxische Mittel geltenden Verfahren und unter Einhaltung der geltenden Rechtsvorschriften über die Beseitigung gefährlicher Abfälle zu vernichten.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/23/1723/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

15. Mai 2023

10. STAND DER INFORMATION

November 2023

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt