

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Klisyri 10 mg/g mast

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden gram masti obsahuje tirbanibulinum 10 mg.

Jeden sáček obsahuje tirbanibulinum 2,5 mg ve 250 mg masti.

Pomocné látky se známým účinkem

Propylenglykol 890 mg/g masti

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Mast.

Bílá až téměř bílá mast.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Klisyri je indikován k plošné léčbě aktinické keratózy bez hyperkeratózy a hypertrofie (stupeň dle Olsena 1) na obličeji nebo pokožce hlavy u dospělých.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Mast s tirbanibulinem se má aplikovat na postiženou plochu na obličeji nebo pokožce hlavy jednou denně po dobu jednoho léčebného cyklu zahrnujícího 5 po sobě následujících dní. Na ošetřovanou oblast o velikosti až 25 cm² se nanese tenká vrstva masti.

Pokud dojde k vynechání dávky, má si pacient mast aplikovat, jakmile si vzpomene, a poté má pokračovat v pravidelném režimu. Mast se však nemá aplikovat více než jednou denně.

Mast s tirbanibulinem se nemá aplikovat, dokud se pokožka nezhojí po léčbě jakýmkoli předchozím léčivým přípravkem, po jakékoli proceduře nebo chirurgickém ošetření, a nemá se aplikovat na otevřené rány nebo poškozenou pokožku (viz bod 4.4).

Terapeutický účinek může být vyhodnocen přibližně 8 týdnů po zahájení léčby. Pokud ošetřená oblast nevykazuje úplné vyčištění při kontrolním vyšetření prováděném přibližně 8 týdnů po zahájení léčebného cyklu nebo po něm, je třeba léčbu přehodnotit a znovu zvážit.

Žádná klinická data o léčbě trvající déle než 1 léčebný cyklus trvající 5 po sobě jdoucích dnů nejsou k dispozici (viz bod 4.4). Pokud dojde k recidivě nebo k rozvoji nových lézí v ošetřované oblasti, je potřeba zvážit jiné možnosti léčby.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce jater nebo ledvin

Tirbanibulin nebyl hodnocen u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater. Na základě klinických farmakologických studií a *in vitro* studií není nutná žádná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Starší pacienti

Není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.1).

Pediatrická populace

Použití přípravku Klisyri v indikaci aktinické keratózy u pediatrické populace není relevantní.

Způsob podání

Mast s tirbanibulinem je určena pouze k vnějšímu použití. Je nutné zamezit kontaktu s očima, rty a vnitřními částmi nosních dírek nebo uší.

Každý sáček je určen pouze k jednorázovému použití a po použití má být zlikvidován (viz bod 6.6).

Léčba má být zahájena a sledována lékařem.

Před aplikací tirbanibulinu si pacienti mají ošetřovanou oblast umýt jemným mýdlem a vodou a usušit. Malé množství masti z 1 sáčku k jednorázovému použití se vytlačí na špičku prstu a rovnoměrně nanese v tenké vrstvě na celou ošetřovanou oblast až do maximální ošetřované plochy 25 cm².

Mast se má aplikovat každý den přibližně ve stejnou dobu. Ošetřovaná oblast se nemá obvazovat nebo jinak zakrývat. Asi 8 hodin po aplikaci tirbanibulinu je třeba se vyhnout mytí a dotyku ošetřené oblasti. Po této době může být ošetřené místo omyto jemným mýdlem a vodou.

Před aplikací masti a bezprostředně po ní je třeba si umýt ruce mýdlem a vodou.

Mast s tirbanibulinem je určena k aplikaci na obličej nebo pokožku hlavy. Informace o nesprávném způsobu podání viz bod 4.4.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Nesprávný způsob podání

Je třeba zabránit kontaktu s očima. Mast s tirbanibulinem může způsobit podráždění očí. V případě náhodného kontaktu s očima je třeba oči okamžitě vypláchnout velkým množstvím vody a pacient má co možná nejdříve vyhledat lékařskou pomoc.

Mast s tirbanibulinem se nesmí polykat. Pokud dojde k náhodnému požití, má pacient vypít hodně vody a vyhledat lékařskou péči.

Mast s tirbanibulinem se nemá používat do nosních dírek, do uší nebo na rty.

Aplikace masti s tirbanibulinem se nedoporučuje, dokud se pokožka nezhojí po léčbě jakýmkoli předchozím léčivým přípravkem, po jakékoli proceduře nebo chirurgickém ošetření, a nemá se aplikovat na otevřené rány nebo poškozenou pokožku, kde je narušena kožní bariéra (viz bod 4.2).

Lokální kožní reakce

Po lokální aplikaci masti s tirbanibulinem se mohou objevit lokální kožní reakce v ošetřované oblasti, včetně erytému, odlupování/šupinatění pokožky, tvorby krust, otoku, eroze/ulcerace a tvorby puchýřků/pustul (viz bod 4.8). Účinek léčby nemusí být adekvátně posouzen, dokud neodezní lokální kožní reakce.

Expozice slunečnímu záření

Vzhledem k povaze onemocnění je třeba se vyhnout nebo minimalizovat nadměrné vystavení slunečnímu záření (včetně solárních lamp a solárií).

Pacienti s poruchou imunity

Mast s tirbanibulinem se u pacientů s poruchou imunity musí používat opatrně.

Riziko progresu rakoviny kůže

Změny vzhledu aktinické keratózy mohou naznačovat progresi do invazivního spinocelulárního karcinomu. Léze aktinické keratózy, které jsou klinicky atypické nebo suspektně maligní, mají být vhodně léčeny.

Propylenglykol

Propylenglykol může způsobit podráždění kůže.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

Vzhledem ke způsobu podání (lokální), krátké době podávání (5 dnů), nízké systémové expozici (subnanomolární průměrná $C_{\max}$) a *in vitro* údajům existuje nízký potenciál pro interakci s mastí s tirbanibulinem při maximální klinické expozici.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání tirbanibulinu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie toxicity na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Podávání masti s tirbanibulinem se v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se tirbanibulin/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka.

Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit.

Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání masti s tirbanibulinem.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účinku masti s tirbanibulinem na fertilitu. V neklinických studiích a ve studiích časného embryonálního vývoje u potkanů se objevily změny považované za projev toxicity pro fertilitu samic (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Mast s tirbanibulinem nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou lokální kožní reakce. Lokální kožní reakce zahrnovaly erytém (91 %), odlupování/šupinatění pokožky (82 %), tvorbu krust (46 %), otoky (39 %), eroze/ulcerace (12 %) a tvorbu puchýřků/pustul (8 %) v místě aplikace. Dále byly v ošetřované oblasti hlášeny svědění (9,1 %) a bolest (9,9 %) v místě aplikace.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Tabulka 1 uvádí nežádoucí účinky, které byly hlášeny v klinických studiích. Frekvence jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1: Nežádoucí účinky

MedDRA SOC	Preferovaný termín	Frekvence
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Erytém v místě aplikace	Velmi časté
	Exfoliace v místě aplikace (odlupování a šupinatění pokožky)	Velmi časté
	Krusta v místě aplikace	Velmi časté
	Otok v místě aplikace	Velmi časté
	Eroze v místě aplikace (včetně vředu)	Velmi časté
	Bolest v místě aplikace ^a	Časté
	Pruritus v místě aplikace	Časté
	Puchýřky v místě aplikace (včetně pustul)	Časté

a) Bolest v místě aplikace zahrnuje bolest, citlivost, pocit píchání a pálení v místě aplikace.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Lokální kožní reakce

Většina lokálních kožních reakcí byla přechodná a mírná až středně závažná. Po aplikaci masti s tirbanibulinem byla incidence lokálních kožních reakcí se stupněm závažnosti vyšším než při výchozím stavu erytém (91 %), odlupování/šupinatění pokožky (82 %), tvorba krust (46 %), otok (39 %), eroze/ulcerace (12 %) a tvorba puchýřků/pustul (8 %). Závažné lokální kožní reakce se vyskytly s celkovou incidencí 13 %. Závažné lokální kožní reakce, které se vyskytly s incidencí > 1 %, byly: odlupování/šupinatění pokožky (9 %), erytém (6 %) a tvorba krust (2 %). Žádná z lokálních kožních reakcí nevyžadovala léčbu.

Lokální kožní reakce po léčbě mastí s tirbanibulinem většinou vyvrcholily 8 den po začátku léčby a typicky odezněly do 2 až 3 týdnů po dokončení léčby.

Svědění a bolest v místě aplikace

Nežádoucí účinky zahrnující svědění a bolest v místě aplikace byly mírné až středně závažné, přechodné (většinou k nim došlo během prvních 10 dnů od zahájení léčby) a většina z nich nevyžadovala léčbu.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).***

4.9 Předávkování

Předávkování po lokální aplikaci masti s tirbanibulinem může způsobit zvýšení výskytu a závažnosti lokálních kožních reakcí. Po lokální aplikaci masti s tirbanibulinem se neočekávají žádné systémové známky předávkování kvůli nízké systémové absorpci tirbanibulinu. Léčba předávkování má zahrnovat léčbu klinických příznaků.

Pro informace o nesprávném způsobu podání viz bod 4.4.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antibiotika a chemoterapeutika pro použití v dermatologii, jiná chemoterapeutika, ATC kód: D06BX03

Mechanismus účinku

Tirbanibulin narušuje mikrotubuly přímou vazbou na tubulin, která indukuje zástavu buněčného cyklu a apoptotickou smrt proliferujících buněk a je spojena s narušením signalizace Src tyrosinkinázy.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost tirbanibulinu aplikovaného na obličej nebo pokožku hlavy po dobu 5 po sobě jdoucích dnů byly hodnoceny ve 2 pivotních, randomizovaných, dvojitě zaslepených, vehikulem kontrolovaných studiích fáze III (KX01-AK-003 a KX01-AK-004), do kterých bylo zařazeno 702 dospělých pacientů (353 pacientů ošetřovaných tirbanibulinem a 349 pacientů ošetřovaných vehikulem).

Pacienti měli 4 až 8 klinicky typických, viditelných, izolovaných lézí aktinické keratózy bez hyperkeratózy a hypertrofie v souvislé ošetřované oblasti 25 cm² na obličeji nebo pokožce hlavy. Každý plánovaný den dávkování byla mast aplikována na celou ošetřovanou oblast. Ve skupině tirbanibulinu byl průměrný věk 69 let (rozmezí 46 až 90 let) a 96 % pacientů mělo typ pokožky dle Fitzpatricka I, II nebo III. Účinnost měřená jako míra úplného (primární cílový parametr) a částečného vyčištění byla hodnocena 57. den.

V 57. den měli pacienti léčení přípravkem tirbanibulinem statisticky významně vyšší míry úplného a částečného vyčištění než pacienti ošetření vehikulem ($p < 0,0001$) (viz tabulka 2). U lézí na pokožce hlavy byla účinnost nižší v porovnání s lézemi na obličeji, ale přesto byla statisticky významná (viz tabulka 3).

Tabulka 2: Míry úplného a částečného vyčištění 57. den, ITT populace (sdružená data ze studií KX01-AK-003 a KX01-AK-004)

	Celkem (obličej a pokožka hlavy)	
	Tirbanibulin 10 mg/g mast (n=353)	Vehikulum (n=349)
Míra úplného (100 %) vyčištění ^a	49 % ^c	9 %
Míra částečného (≥ 75 %) vyčištění ^b	72 % ^c	18 %

ITT=léčebný záměr

- Míra úplného vyčištění byla definována jako podíl pacientů s žádnými (nulovými) klinicky viditelnými lézemi aktinické keratózy v ošetřené oblasti.
- Míra částečného vyčištění byla definována jako procento pacientů, u kterých došlo vyčištění 75 % nebo více výchozích lézí aktinické keratózy v ošetřené oblasti.
- $p < 0,0001$; v porovnání s vehikulem podle Cochran-Mantel-Hanselovy metody stratifikované podle anatomické oblasti a studie.

Tabulka 3: Míry úplného a částečného vyčištění 57. den podle anatomické lokalizace, ITT populace (sdružená data ze studií KX01-AK-003 a KX01-AK-004)

Místo	Míra úplného (100 %) vyčištění		Míra částečného (≥ 75 %) vyčištění	
	Tirbanibulin 10 mg/g mast (n=353)	Vehikulum (n=349)	Tirbanibulin 10 mg/g mast (n=353)	Vehikulum (n=349)
Obličej	133/238	23/239	185/238	49/239
n/N				
%	56 %	10 %	78 %	21 %
(95% CI)	(49 – 62 %) ^a	(6 – 14 %)	(72 – 83 %) ^a	(16 – 26 %)
Pokožka hlavy	41/115	7/110	70/115	14/110
n/N				
%	36 %	6 %	61 %	13 %
(95% CI)	(27 – 45 %) ^a	(3 – 13 %)	(51 – 70 %) ^a	(7 – 20 %)

CI=interval spolehlivosti; ITT=léčebný záměr

- $p < 0,0001$; v porovnání s vehikulem podle Cochran-Mantel-Hanselovy metody stratifikované podle studie.

V jednotlivých studiích byly míry částečného vyčištění 57. den (primární a klíčové sekundární cílové ukazatele v těchto studiích) statisticky významně vyšší ve skupině léčené tirbanibulinem v porovnání se skupinou vehikula ($p \leq 0,0003$) a to jak celkově, tak podle místa ošetření (obličej nebo pokožka hlavy).

Dlouhodobá účinnost

Celkem 204 pacientů dosáhlo úplného vyčištění lézí aktinické keratózy v ošetřované oblasti 57. den (174 ošetřených tirbanibulinem a 30 ošetřených vehikulem) a byli způsobilí pro jednoleté období následného sledování pro monitorování bezpečnosti a hodnocení trvalé účinnosti hodnocením lézí aktinické keratózy v ošetřované oblasti.

Míra opětovného výskytu po prvním roce u pacientů léčených přípravkem Klisyri byla 73 %. Byla zaznamenána vyšší míra opětovného výskytu lézí na pokožce hlavy v porovnání s lézemi na obličeji. Z pacientů, u kterých došlo k recidivě, mělo 86 % buď 1, nebo 2 léze. Kromě toho 48 % pacientů, u kterých došlo k opětovnému výskytu, udávalo minimálně 1 lézi, která nebyla identifikována v době úvodní léčby (tj. nově se vyskytující léze počítané jako recidivy).

Riziko progresse do spinocelulárního karcinomu (SCC)

Do 57. dne nebyly hlášeny žádné zprávy o SCC v ošetřované oblasti u pacientů léčených tirbanibulinem (0 z 353 pacientů) nebo vehikulem (0 z 349 pacientů). U 1 pacienta byl po vyšetření v 57. den hlášen jeden izolovaný případ SCC v ošetřované oblasti; tento nebyl zkoušejícím považován za související s tirbanibulinem.

Starší pacienti

Z 353 pacientů léčených tirbanibulinem ve 2 randomizovaných, dvojité zaslepených, vehikulem kontrolovaných studiích fáze III bylo 246 pacientů (70 %) starších než 65 let. Mezi mladšími a staršími pacienty nebyly pozorovány žádné celkové rozdíly v bezpečnosti nebo účinnosti.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Klisyri u všech podskupin pediatrické populace v léčbě aktinické keratózy (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

U 18 pacientů s aktinickou keratózou po lokální aplikaci jednou denně po dobu 5 po sobě jdoucích dnů na ploše 25 cm² se masť s tirbanibulinem vstřebávala minimálně. Plazmatické koncentrace tirbanibulinu byly při ustáleném stavu (průměrná maximální koncentrace [$C_{\max}$] 0,258 ng/ml nebo 0,598 nM a AUC_{0–24h} 4,09 ng·h/ml) nízké.

Distribuce

Vazba tirbanibulinu na bílkoviny v lidské plazmě je přibližně 88 %.

Biotransformace

In vitro se tirbanibulin metabolizuje hlavně CYP3A4 a v menším míře CYP2C8. Hlavními metabolickými mechanismy jsou N-debenzylace a hydrolýza. Nejvýznamnější metabolity byly charakterizovány u pacientů s aktinickou keratózou ve farmakokinetické studii maximálního použití a vykazovaly minimální systémovou expozici.

In vitro studie ukazují, že tirbanibulin neinhibuje ani neindukuje enzymy cytochromu P450 a není inhibitorem efluxních a absorpčních transportérů při maximální klinické expozici.

Eliminace

Eliminace tirbanibulinu nebyla u lidí zatím plně charakterizována.

Porucha funkce jater a ledvin

U pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin nebyly provedeny žádné formální studie s masť s tirbanibulinem. Vzhledem k nízké systémové expozici tirbanibulinem po lokální aplikaci masti s tirbanibulinem jednou denně po dobu 5 dnů je nepravděpodobné, že by změny funkce jater nebo ledvin měly jakýkoli účinek na eliminaci tirbanibulinu. Proto není nutná žádná úprava dávky (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti a toxicity po opakovaném podávání neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Tirbanibulin byl středně závažným kontaktním senzibilizátorem u zvířat, ale u lidí to nebylo potvrzeno.

Ve studiích genotoxicity nebyl tirbanibulin mutagenní, ale vyvolal poškození chromozomů a mikrojader. Podrobné testování naznačilo, že tirbanibulin je klastogenní/aneugenní a souvisí s prahovou hodnotou, pod níž nedochází k indukci genotoxických příhod. *In vivo* genotoxicita se

vyskytla při plazmatických hladinách > 20krát vyšších, než je nejvyšší expozice člověka ve farmakokinetické studii.

Ve studiích embryofetálního vývoje na potkanech a králících došlo ve farmakokinetické studii maximálního použití u člověka k embryonální a fetální toxicitě, včetně fetálních malformací při 22krát a 65krát vyšší expozici, než je expozice u člověka. Ve studii prenatálního a postnatálního vývoje u potkanů bylo u potomků léčených samic pozorováno snížení fertility a zvýšená embryofetální letalita.

Ve studii fertility a časného embryonálního vývoje u potkanů došlo k poklesu hmotnosti varlat, který koreloval se sníženým počtem spermií, sníženou motilitou spermií, zvýšeným výskytem abnormálních spermií a zvýšeným výskytem degenerace semenného epitelu, který je považován za indikátor toxicity pro fertilitu samců v dávkách 58krát větších, než je nejvyšší expozice člověka ve farmakokinetické studii. V ukazatelích páření a fertility samců však nedošlo k žádným změnám.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Propylenglykol
Glycerol-monostearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Chraňte před chladem nebo mrazem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Sáčky s vnitřní vrstvou lineárního polyethylenu o nízké hustotě. Jeden sáček obsahuje 250 mg masti.

Balení po 5 sáčcích.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Sáčky mají být po prvním použití zlikvidovány.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Almirall, S.A.
Ronda General Mitre, 151
08022 Barcelona
Španělsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/21/1558/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 16. července 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Almirall Hermal GmbH
Scholtzstrasse 3
21465 Reinbek
Německo

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Povinnost uskutečnit poregistrační opatření

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu níže uvedená opatření:

Popis	Termín splnění
Poregistrační studie bezpečnosti (PASS): Aby bylo možné dále zkoumat riziko progresivní aktinické keratózy (AK) do spinocelulárního karcinomu (SCC) u dospělých pacientů s aktinickou keratózou (AK) bez hyperkeratózy a hypertrofie léčenou tirbanibulinem, má držitel rozhodnutí o registraci provést multicentrickou, randomizovanou, pro zkoušejícího zaslepenou, aktivní látkou kontrolovanou studii fáze 4 s paralelními skupinami ke zhodnocení přípravku M-14789-41 v souladu s dohodnutým protokolem a předložit její výsledky.	4. čtvrtletí 2027

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA OBSAHUJÍCÍ 10 mg/g MASTI

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Klisyri 10 mg/g mast
tirbanibulinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden sáček obsahuje tirbanibulinum 2,5 mg ve 250 mg masti.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Propylenglykol
Glycerol-monostearát

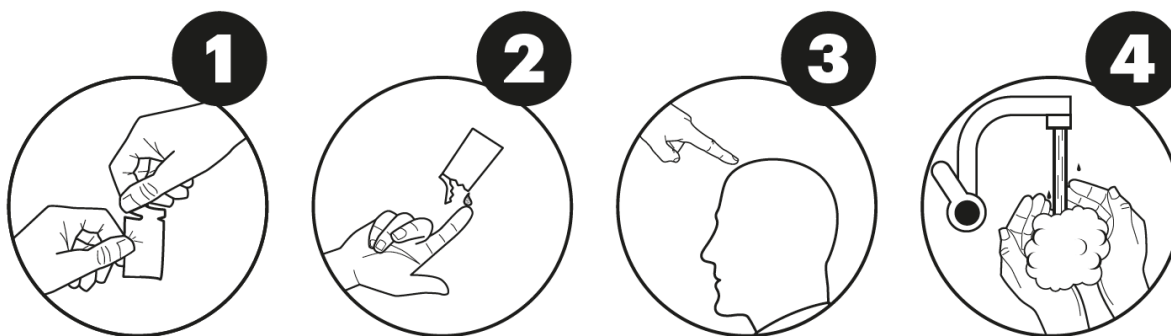
4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Mast
5 sáčků

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Kožní podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Pouze k jednorázovému použití. Po použití sáček zlikvidujte.

Bude vytištěno na vnitřní straně víčka krabíčky:



Otevřete sáček.
Vymáčkněte trochu masti na špičku prstu.
Aplikujte mast na postiženou oblast.
Umyjte si ruce.
Pro další informace si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Chraňte před chladem nebo mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Almirall, S.A.
Ronda General Mitre, 151
08022 Barcelona
Španělsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/21/1558/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

klisyri

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD
--

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC

SN

NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**SÁČEK****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Klisyri 10 mg/g mast
tirbanibulinum
Kožní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

250 mg

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Klisyri 10 mg/g mast tirbanibulinum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Klisyri a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Klisyri používat
3. Jak se přípravek Klisyri používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Klisyri uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Klisyri a k čemu se používá

Přípravek Klisyri obsahuje léčivou látku tirbanibulin. Používá se k léčbě mírné formy aktinické keratózy u dospělých. Aktinická keratóza se projevuje jako zhrubělá oblast kůže vznikající u lidí, kteří byli po dlouhou dobu vystaveni příliš velkému slunečnímu záření. Přípravek Klisyri se má používat pouze k léčbě ploché aktinické keratózy na obličeji a pokožce hlavy.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Klisyri používat

Nepoužívejte přípravek Klisyri

- jestliže jste alergický(á) na tirbanibulin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Klisyri se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

- Nepoužívejte přípravek Klisyri, dokud se ošetřená oblast po použití předchozího léčivého přípravku, po jakékoli proceduře nebo chirurgického ošetření nezhojí. Nepoužívejte Klisyri na otevřené rány nebo poraněnou kůži.
- Pokud se náhodou dotknete oblasti, na kterou jste aplikovali mast, umyjte si ruce.
- Nepoužívejte Klisyri na oči. Pokud se Vám nedopatřením dostane přípravek do oka, důkladně si oko vypláchněte velkým množstvím vody, co nejdříve vyhledejte lékařskou pomoc a vezměte si tuto příbalovou informaci s sebou.
- Neaplikujte mast vnitřně, do nosních dírek, do ucha ani na rty. Pokud se mastí nedopatřením dotknete některého z těchto míst, opláchněte ho vodou.
- Přípravek nepolykejte. Pokud náhodně přípravek spolknete, vypijte hodně vody, vyhledejte lékařskou pomoc a vezměte s sebou tuto příbalovou informaci.

- Informujte svého lékaře, pokud máte problémy s imunitním systémem.
- Sledujte, zda se kolem ošetřované oblasti neobjevují nějaké nové olupující se červené skvrny, otevřené vředy a vyvýšené nebo bradavičnaté výrůstky. Pokud nějaké zpozorujete, informujte ihned svého lékaře.
- Po použití přípravku Klisyri se vyhněte aktivitám, které mohou způsobit nadměrné pocení, a co nejvíce se vyhněte slunečnímu záření (včetně solárních lamp a solárií). Při pobytu venku noste ochranný oděv a pokrývku hlavy.
- Po použití přípravku Klisyri nepoužívejte na ošetřenou oblast obvazy.
- Nepoužívejte více masti, než Vám doporučil lékař.
- Nepoužívejte mast vícekrát než jednou denně.
- Zabraňte kontaktu jiných osob nebo domácích zvířat s ošetřenou oblastí asi 8 hodin po aplikaci masti. Pokud dojde ke kontaktu s ošetřenou oblastí, očistěte místo kontaktu s druhou osobou nebo domácím zvířetem.
- Kontaktujte svého lékaře, pokud se u Vás objeví v ošetřované oblasti kožní reakce na tento léčivý přípravek a je závažná (viz bod 4),

Děti a dospívající

Nepodávejte tento přípravek dětem a dospívajícím do 18 let, protože u nich se aktinická keratóza nevyskytuje.

Další léčivé přípravky a přípravek Klisyri

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Pokud jste dříve používal(a) přípravek Klisyri nebo podobné léky, informujte o tom svého lékaře před zahájením léčby.

Těhotenství, kojení a plodnost

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Přípravek Klisyri se nemá používat během těhotenství.

Klisyri obsahuje propylenglykol

Propylenglykol může způsobit podráždění kůže.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Nepředpokládá se, že by tento lék měl jakýkoli vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

3. Jak se přípravek Klisyri používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

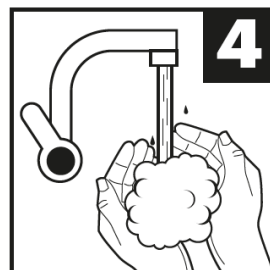
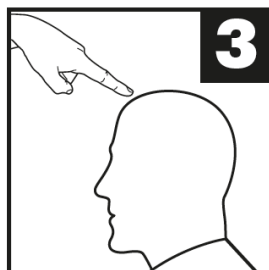
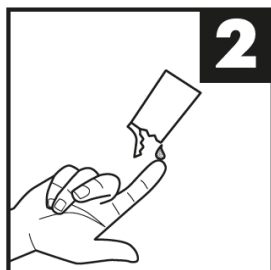
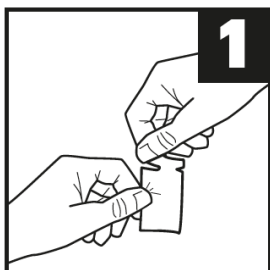
Tento přípravek je určený k ošetření oblasti velké až 25 cm², a to pouze po dobu jednoho léčebného cyklu trvajícího pět dnů. Pokud ošetřená oblast nevykazuje úplné vyčištění přibližně 8 týdnů po zahájení léčebného cyklu nebo dojde k rozvoji nových lézí v ošetřované oblasti, lékař má léčbu znovu přehodnotit a zvážit jiné možnosti léčby.

Naneste tenkou vrstvu přípravku Klisyri na postiženou oblast na obličeji nebo pokožce hlavy jednou denně po dobu 5 po sobě jdoucích dnů. Jeden sáček obsahuje dostatek masti pro nanesení na ošetřovanou oblast. Neuchovávejte otevřený sáček na další den, i když v něm ještě zůstane mast.

Pokyny k použití:

1. Před aplikací masti si umyjte ruce mýdlem a vodou.
2. Postiženou oblast omyjte jemným mýdlem a vodou a jemně osušte.
3. Při každém použití tohoto přípravku otevřete nový sáček.

4. Otevřete sáček podél perforace (obrázek 1).
5. Vymáčkněte trochu masti na špičku prstu (obrázek 2).
6. Naneste rovnoměrně tenkou vrstvu masti na celou postiženou oblast (obrázek 3).
7. Ihned po nanesení masti si umyjte ruce mýdlem a vodou (obrázek 4).
8. Neomývejte ani se nedotýkejte ošetřené oblasti po dobu asi 8 hodin. Po této době můžete ošetřené místo umýt jemným mýdlem a vodou.
9. Po použití přípravku Klisyri nepoužívejte na ošetřenou oblast obvazy.
10. Výše uvedené kroky opakujte pro každý den léčby přibližně ve stejnou denní dobu.



Jestliže jste použil(a) více přípravku Klisyri, než jste měl(a)

Omyjte ošetřené místo jemným mýdlem a vodou. Pokud se u Vás vyskytnou závažné kožní reakce, kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Klisyri

Pokud vynecháte dávku, aplikujte mast, jakmile si vzpomenete, a poté pokračujte v pravidelném plánu léčby. Neaplikujte mast více než jednou denně.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Po použití tohoto léku se mohou objevit nežádoucí účinky na kůži, na kterou se mast nanáší. Tyto nežádoucí účinky se mohou zhoršovat až 8 dní po zahájení léčby a obvykle odezní během 2 až 3 týdnů po ukončení léčby. Pokud budou tyto nežádoucí účinky závažné, kontaktujte svého lékaře.

Nejčastější nežádoucí účinky v ošetřované oblasti:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 lidí)

- zarudnutí (erytém)
- šupinatění pokožky
- strupy (krusty)
- otok
- ztráta horní vrstvy kůže (eroze, vřed)

Další možné nežádoucí účinky v ošetřované oblasti:

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 lidí)

- bolest (citlivost, pocit píchání nebo pálení)
- svědění (pruritus)
- puchýřky (vezikuly, pustuly)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Klisyri uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Chraňte před chladem nebo mrazem.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na vnějším obalu a štítku za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Pouze k jednorázovému použití. Po otevření sáčky nepoužívejte opakovaně.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Klisyri obsahuje

- Léčivou látkou je tirbanibulinum. Jeden sáček obsahuje tirbanibulinum 2,5 mg ve 250 mg masti. Jeden gram masti obsahuje tirbanibulinum 10 mg.
- Dalšími složkami jsou propylenglykol a glycerol-monostearát.

Jak přípravek Klisyri vypadá a co obsahuje toto balení

Jeden sáček přípravku Klisyri obsahuje 250 mg bílé až téměř bílé masti.

Jedna krabička obsahuje 5 sáčků z polyethylenové/hliníkové folie.

Držitel rozhodnutí o registraci

Almirall, S.A.
Ronda General Mitre, 151
08022 Barcelona
Španělsko

Výrobce

Almirall Hermal GmbH
Scholtzstrasse 3
21465 Reinbek
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

**België/Belgique/Belgien/
Luxembourg/Luxemburg**
Almirall N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 771 86 37

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 70 00

**България/ Eesti/ Ελλάδα/ España/ Hrvatska/
Κύπρος/ Latvija/ Lietuva/ Magyarorszag/
Malta/ România/ Slovenija**

Italia
Almirall SpA
Tel.: +39 02 346181

Almirall, S.A.
Τελ./ Tel/ Τηλ: +34 93 291 30 00

Česká republika/Slovenská republika
Almirall s.r.o
Tel: +420 739 686 638

Danmark/ Norge/ Suomi/Finland/ Sverige
Almirall ApS
Tlf/ Puh/Tel: +45 70 25 75 75

Deutschland
Almirall Hermal GmbH
Tel.: +49 (0)40 72704-0

France
Almirall SAS
Tél.: +33(0)1 46 46 19 20

Ireland
Almirall, S. A.
Tel: +353 1800 849322

Nederland
Almirall B.V.
Tel:+31 (0) 30 711 15 10

Österreich
Almirall GmbH
Tel.: +43 (0)1/595 39 60

Polska
Almirall Sp.z o. o.
Tel.: +48 22 330 02 57

Portugal
Almirall - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel.: +351 21 415 57 50

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.