

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Klisyri 10 mg/g unguento

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni grammo di unguento contiene 10 mg di tirbanibulina.
Ogni bustina contiene 2,5 mg di tirbanibulina in 250 mg di unguento.

Eccipienti con effetti noti:

890 mg di glicole propilenico per 1 g di unguento

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Unguento.

Unguento da bianco a biancastro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Klisyri è indicato per il trattamento cutaneo della cheratosi attinica, non ipercheratosica, non ipertrofica (Olsen di grado 1) del viso o del cuoio capelluto, negli adulti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

L'unguento contenente tirbanibulina deve essere applicato sull'area interessata del viso o del cuoio capelluto una volta al giorno per un ciclo di trattamento di 5 giorni consecutivi. Applicare uno strato sottile di unguento fino a coprire un'area di trattamento massima di 25 cm².

Se si dimentica una dose, il paziente deve applicare l'unguento non appena se ne ricorda, per poi continuare secondo lo schema regolare. Tuttavia, l'unguento non deve essere applicato più di una volta al giorno.

L'unguento contenente tirbanibulina non deve essere applicato prima che la cute sia guarita da precedenti trattamenti con qualsiasi altro medicinale, procedura o trattamento chirurgico e non deve essere applicato su ferite aperte o cute danneggiata (vedere paragrafo 4.4).

L'effetto terapeutico può essere valutato circa 8 settimane dopo l'inizio del trattamento. Se l'area trattata non mostra una completa guarigione all'esame di controllo, circa 8 settimane dopo l'inizio del ciclo di trattamento o successivamente, il trattamento deve essere rivalutato e la gestione riconsiderata.

Non ci sono dati clinici disponibili sul trattamento per più di 1 ciclo di trattamento di 5 giorni consecutivi (vedere paragrafo 4.4). Se si verifica una recidiva o si sviluppano nuove lesioni nell'area di trattamento, è necessario prendere in considerazione altre opzioni di trattamento.

Popolazioni particolari

Insufficienza epatica o renale

Tirbanibulina non è stata studiata in pazienti con insufficienza renale o epatica. Sulla base della farmacologia clinica e degli studi *in vitro*, non è richiesto un aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione anziana

Non è richiesto un aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.1).

Popolazione pediatrica

Non esistono informazioni rilevanti sull'uso di Klisyri nella popolazione pediatrica per l'indicazione della cheratosi attinica.

Modo di somministrazione

L'unguento contenente tirbanibulina è solo per uso esterno. Evitare il contatto con gli occhi, le labbra e l'interno di narici od orecchie.

Ogni bustina è solo monouso e deve essere eliminata dopo l'uso (vedere paragrafo 6.6).

Il trattamento deve essere avviato e monitorato da un medico.

Prima di applicare tirbanibulina, i pazienti devono lavare l'area da trattare con acqua e sapone delicato e asciugarla. Spremere sulla punta di un dito un po' di unguento da 1 bustina monouso e distribuire uno strato sottile in modo uniforme sull'intera superficie da trattare fino a un'area di trattamento massima di 25 cm².

L'unguento deve essere applicato ogni giorno indicativamente alla stessa ora. L'area trattata non deve essere bendata né altrimenti occlusa. Evitare di lavare e toccare l'area trattata per circa 8 ore dopo l'applicazione di tirbanibulina. Trascorso questo intervallo di tempo, l'area trattata può essere lavata con acqua e sapone delicato.

Lavare le mani con acqua e sapone prima e immediatamente dopo l'applicazione dell'unguento.

L'unguento contenente tirbanibulina è destinato all'applicazione su viso o cuoio capelluto. Per informazioni sulle vie di somministrazione errate, vedere il paragrafo 4.4.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Via di somministrazione errata

Evitare il contatto con gli occhi. L'unguento contenente tirbanibulina può causare irritazione agli occhi. In caso di contatto oculare accidentale, gli occhi devono essere immediatamente sciacquati con abbondante acqua e il paziente deve consultare un medico il prima possibile.

L'unguento contenente tirbanibulina non deve essere ingerito. In caso di ingestione accidentale, il paziente deve bere molta acqua e consultare un medico.

L'unguento contenente tirbanibulina non deve essere utilizzato all'interno delle narici, all'interno delle orecchie o sulle labbra.

Si raccomanda di non applicare l'unguento contenente tirbanibulina prima che la cute sia guarita da precedenti trattamenti con qualsiasi altro medicinale, procedura o trattamento chirurgico e di non applicarlo su ferite aperte o cute danneggiata con compromissione della barriera cutanea (vedere paragrafo 4.2).

Reazioni cutanee locali

Dopo l'applicazione topica dell'unguento contenente tirbanibulina possono verificarsi reazioni cutanee locali nell'area trattata, tra cui eritema, esfoliazione/desquamazione, formazione di croste, gonfiore, erosione/ulcerazione e vesciche/pustole (vedere paragrafo 4.8). L'effetto del trattamento può non essere adeguatamente valutato fino alla risoluzione delle reazioni cutanee locali.

Esposizione solare

A causa della natura della malattia, un'eccessiva esposizione alla luce solare (tra cui, lampade solari e lettini abbronzanti) deve essere evitata o ridotta al minimo.

Pazienti immunocompromessi

L'unguento contenente tirbanibulina deve essere utilizzato con cautela nei pazienti immunocompromessi.

Rischio di progressione a tumore della cute

Le variazioni nell'aspetto della cheratosi attinica possono suggerire la progressione in carcinoma a cellule squamose invasivo. Le lesioni clinicamente atipiche per la cheratosi attinica o di sospetta natura maligna devono essere gestite appropriatamente.

Propilene glicole

Il glicole propilenico può causare irritazione della pelle.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

Data la via di somministrazione (topica), la breve durata della somministrazione (5 giorni), la bassa esposizione sistemica (C_{max} subnanomolare media) e i dati *in vitro*, esiste un basso potenziale di interazione con un unguento contenente tirbanibulina alla massima esposizione clinica.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di tirbanibulina in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

L'unguento contenente tirbanibulina non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Allattamento

Non è noto se tirbanibulina/metaboliti siano escreti nel latte materno.

Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso.

La decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con unguento contenente tirbanibulina deve essere presa tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non sono disponibili informazioni sugli effetti dell'unguento contenente tirbanibulina sulla fertilità nell'uomo. In uno studio non clinico sulla fertilità e sullo sviluppo embrionale precoce nei ratti, si sono verificati cambiamenti considerati indicativi di tossicità per la fertilità maschile (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

L'unguento contenente tirbanibulina non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riepilogo del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse riportate più frequentemente sono reazioni cutanee locali. Le reazioni cutanee locali comprendevano eritema (91%), esfoliazione/desquamazione (82%), formazione di croste (46%), gonfiore (39%), erosione/ulcerazione (12%) e vesciche/pustole (8%) nella sede di applicazione. Inoltre, nell'area di trattamento sono stati segnalati prurito (9,1%) e dolore (9,9%) nella sede di applicazione.

Tabella delle reazioni avverse

La Tabella 1 elenca le reazioni avverse segnalate in studi clinici. Le frequenze sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1: Reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Termine preferito	Frequenza
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Eritema nella sede di applicazione	Molto comune
	Esfoliazione (sfaldamento e desquamazione) nella sede di applicazione	Molto comune
	Croste (formazione di croste) nella sede di applicazione	Molto comune
	Gonfiore nella sede di applicazione	Molto comune
	Erosione (inclusa ulcera) nella sede di applicazione	Molto comune
	Dolore nella sede di applicazione ^a	Comune
	Prurito nella sede di applicazione	Comune
	Vesciche (incluse pustole) nella sede di applicazione	Comune

a) Il dolore nella sede di applicazione include dolore, sensibilità al tatto, sensazione di aghi e spilli e bruciore nella sede di applicazione.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Reazioni cutanee locali

La maggior parte delle reazioni cutanee locali è stata transitoria e di gravità da lieve a moderata. In seguito all'applicazione dell'unguento contenente tirbanibulina, l'incidenza di reazioni cutanee locali con un grado di gravità superiore al basale è stata: eritema (91%), sfaldamento/desquamazione (82%), formazione di croste (46%), gonfiore (39%), erosione/ulcerazione (12%) e formazione di vesciche/pustole (8%). Gravi reazioni cutanee locali si sono verificate con un'incidenza complessiva del 13%. Gravi reazioni cutanee locali che si sono verificate con un'incidenza >1% sono state: sfaldamento/desquamazione (9%), eritema (6%) e formazione di croste (2%). Nessuna delle reazioni cutanee locali ha richiesto un trattamento.

Nel complesso, le reazioni cutanee locali hanno raggiunto il picco 8 giorni dopo il trattamento e generalmente si sono risolte 2-3 settimane dopo il completamento del trattamento con l'unguento contenente tirbanibulina.

Prurito e dolore nella sede di applicazione

Gli eventi di prurito e dolore nella sede di applicazione erano di gravità da lieve a moderata, di natura transitoria (per lo più si sono verificati durante i primi 10 giorni dall'inizio del trattamento) e la maggior parte di essi non ha richiesto trattamento.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio dopo l'applicazione topica con unguento contenente tirbanibulina può causare un aumento dell'incidenza e della gravità delle reazioni cutanee locali. Non sono attesi segni sistemici di sovradosaggio a seguito dell'applicazione topica di un unguento contenente tirbanibulina a causa del basso assorbimento sistemico di tirbanibulina. La gestione del sovradosaggio deve consistere nel trattamento dei sintomi clinici.

Per informazioni sulle vie di somministrazione errate, vedere il paragrafo 4.4.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antibiotici e chemioterapici per uso dermatologico, altri chemioterapici, codice ATC: D06BX03

Meccanismo d'azione

Tirbanibulina interrompe i microtubuli tramite il legame diretto con tubulina, inducendo l'arresto del ciclo cellulare e la morte per apoptosi delle cellule proliferanti ed è associata all'interruzione della segnalazione della tirosina chinasi Src.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza di tirbanibulina applicata sul viso o cuoio capelluto per 5 giorni consecutivi è stata studiata in 2 studi cardine di Fase III, randomizzati, in doppio cieco, controllati con veicolo (KX01-AK-003 e KX01-AK-004) comprendenti 702 pazienti adulti (353 pazienti trattati con tirbanibulina e 349 pazienti trattati con veicolo).

I pazienti presentavano da 4 a 8 lesioni da cheratosi attinica clinicamente tipiche, visibili, distinte, non ipercheratosiche, non ipertrofiche, entro un'area di trattamento contigua di 25 cm² sul viso o cuoio capelluto. In ogni giorno di somministrazione programmato, l'unguento è stato applicato all'intera area di trattamento. Nel gruppo di tirbanibulina, l'età media era di 69 anni (fascia d'età compresa tra i 46 e i 90 anni) e il 96% dei pazienti presentava una cute di tipo I, II o III, secondo la classificazione di Fitzpatrick. L'efficacia, misurata come tasso di eliminazione completa (endpoint primario) e parziale, è stata valutata il giorno 57.

Al giorno 57, i pazienti trattati con tirbanibulina presentavano tassi di eliminazione completa e parziale significativamente più elevati rispetto ai pazienti trattati con veicolo ($p < 0,0001$) (vedere Tabella 2). L'efficacia è stata minore nelle lesioni del cuoio capelluto rispetto alle lesioni del viso, sebbene ancora statisticamente significativa (vedere Tabella 3).

Tabella 2: Tassi di eliminazione completa e parziale al giorno 57, popolazione ITT (dati aggregati di KX01-AK-003 e KX01-AK-004)

	Complessivo (viso e cuoio capelluto)	
	Tirbanibulina 10 mg/g di unguento (N=353)	Veicolo (N=349)
Tasso di guarigione completa (100%) ^a	49% ^c	9%
Tasso di guarigione parziale ($\geq 75\%$) ^b	72% ^c	18%

ITT=Intent-to-Treat (Intenzione al trattamento)

- Il tasso di eliminazione completa è stato definito come la percentuale di pazienti senza (con zero) lesioni da cheratosi attinica clinicamente visibili nell'area di trattamento.
- Il tasso di eliminazione parziale è stato definito come la percentuale di pazienti in cui il 75% o più del numero di lesioni da cheratosi attinica al basale nell'area di trattamento era stato eliminato.
- $p < 0,0001$; rispetto al veicolo secondo la classificazione stratificata di Cochran-Mantel-Haenszel per sede anatomica e studio.

Tabella 3: Percentuali di eliminazione completa e parziale al giorno 57 per sede anatomica, popolazione ITT (dati aggregati di KX01-AK-003 e KX01-AK-004)

Sede	Tasso di eliminazione completa (100%)		Tasso di eliminazione parziale (≥75%)	
	Tirbanibulina 10 mg/g di unguento (N=353)	Veicolo (N=349)	Tirbanibulina 10 mg/g di unguento (N=353)	Veicolo (N=349)
Viso n/N % (IC al 95%)	133/238 56% (49% - 62%) ^a	23/239 10% (6% - 14%)	185/238 78% (72% - 83%) ^a	49/239 21% (16% - 26%)
Cuoio capelluto n/N % (IC al 95%)	41/115 36% (27% - 45%) ^a	7/110 6% (3% - 13%)	70/115 61% (51% - 70%) ^a	14/110 13% (7% - 20%)

IC=intervallo di confidenza; ITT=Intent-to-Treat

a) $p < 0,0001$; rispetto al veicolo secondo la classificazione stratificata di Cochran-Mantel-Haenszel per studio.

Negli studi individuali, i tassi di guarigione totale e parziale al giorno 57 (l'endpoint primario e i principali endpoint secondari in questi studi) erano dal punto di vista statistico significativamente più elevati nel gruppo trattato con tirbanibulina rispetto al gruppo con veicolo ($p \leq 0,0003$), sia complessivamente che per sede trattamento (viso o cuoio capelluto).

Efficacia a lungo termine

Un totale di 204 pazienti ha raggiunto la completa eliminazione delle lesioni da cheratosi attinica nel campo di trattamento al giorno 57 (174 trattati con tirbanibulina e 30 trattati con veicolo) ed erano idonei per un periodo di follow-up a 1 anno per il monitoraggio della sicurezza e per valutare l'efficacia sostenuta valutando le lesioni da cheratosi attinica nell'area del trattamento.

Dopo un anno, il tasso di recidiva nei pazienti trattati con tirbanibulina è stato del 73%. Il tasso di recidiva delle lesioni del cuoio capelluto è stato superiore rispetto alle lesioni del viso. Dei pazienti che hanno sviluppato recidive, l'86% presentava 1 o 2 lesioni. Inoltre, il 48% dei pazienti che aveva sviluppato recidive ha riportato almeno 1 lesione che non era stata identificata al momento del trattamento iniziale (ossia, nuove lesioni conteggiate come recidive).

Rischio di progressione a carcinoma squamocellulare (CSC)

Al giorno 57, non vi sono state segnalazioni di CSC nell'area del trattamento nei pazienti trattati con tirbanibulina (0 pazienti su 353) o veicolo (0 pazienti su 349). Un CSC isolato nell'area del trattamento è stato segnalato in 1 paziente dopo la valutazione del giorno 57; questo evento è stato considerato dallo sperimentatore non correlato al trattamento con tirbanibulina.

Popolazione anziana

Dei 353 pazienti trattati con tirbanibulina nei 2 studi di Fase III randomizzati, in doppio cieco e controllati con veicolo condotti, 246 pazienti (70%) avevano un'età pari o superiore a 65 anni. Non sono state osservate differenze generali in termini di sicurezza o efficacia tra i pazienti più giovani e quelli più anziani.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Klisyri in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento della cheratosi attinica (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'unguento contenente tirbanibulina è stato assorbito in misura minima in 18 pazienti con cheratosi attinica dopo l'applicazione topica una volta al giorno per 5 giorni consecutivi su un'area di 25 cm². Le concentrazioni plasmatiche di tirbanibulina erano basse allo stato stazionario (concentrazione massima [C_{max}] media di 0,258 ng/ml o 0,598 nM e area sotto la curva [AUC]_{0-24h} di 4,09 ng·h/ml).

Distribuzione

Il legame proteico della tirbanibulina alle proteine plasmatiche umane è di circa l'88%.

Biotrasformazione

In vitro, Tirbanibulina è metabolizzata principalmente dal CYP3A4 e, in misura minore, dal CYP2C8. Le principali vie metaboliche sono le reazioni di N-debenzilazione e idrolisi. I metaboliti più rilevanti sono stati caratterizzati in pazienti con cheratosi attinica in uno studio di farmacocinetica al massimo utilizzo e hanno mostrato un'esposizione sistemica minima.

Studi *in vitro* dimostrano che tirbanibulina non inibisce né induce gli enzimi del citocromo P450 e non è un inibitore dei trasportatori di efflusso e assorbimento alle massime esposizioni cliniche.

Eliminazione

L'eliminazione di tirbanibulina non è stata completamente caratterizzata nell'uomo.

Insufficienza epatica o renale

Non sono stati condotti studi formali sull'unguento contenente tirbanibulina in pazienti con insufficienza epatica o renale. A causa della bassa esposizione sistemica a tirbanibulina dopo l'applicazione topica di unguento contenente tirbanibulina una volta al giorno per 5 giorni, è improbabile che i cambiamenti nella funzionalità epatica o renale abbiano alcun effetto sull'eliminazione di tirbanibulina. Pertanto, non sono considerati necessari aggiustamenti della dose (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica e tossicità a dosi ripetute.

Tirbanibulina era un moderato sensibilizzante da contatto negli animali ma ciò non è stato confermato nell'uomo.

Tirbanibulina non è risultata mutagena ma ha indotto danni cromosomici e micronuclei negli studi di genotossicità. Test dettagliati hanno suggerito che tirbanibulina è clastogenica/aneugenica e associata a una soglia al di sotto della quale non vi è alcuna induzione di eventi genotossici. La genotossicità *in vivo* si è verificata a livelli plasmatici >20 volte superiori all'esposizione umana nello studio di farmacocinetica sull'utilizzo massimo.

Negli studi sullo sviluppo embrionale su ratti e conigli, la tossicità embrionale e fetale, comprese le malformazioni fetali, si è verificata a multipli di 22 volte e 65 volte maggiori rispetto all'esposizione umana nello studio di farmacocinetica sull'utilizzo massimo nell'uomo. In uno studio sullo sviluppo pre e postnatale nei ratti, sono state osservate riduzioni della fertilità e un aumento della letalità embrionale-fetale nella prole delle femmine trattate.

In uno studio sulla fertilità e sullo sviluppo embrionale precoce nei ratti, la diminuzione del peso dei testicoli correlata a una diminuzione del numero di spermatozoi, una diminuzione della motilità degli spermatozoi, una maggiore incidenza di spermatozoi anormali e una maggiore incidenza di degenerazione dell'epitelio seminifero, considerate indicative di tossicità della fertilità maschile, si

sono verificate a multipli di 58 volte superiori rispetto all'esposizione umana nello studio di farmacocinetica sull'utilizzo massimo nell'uomo. Tuttavia, non vi sono stati cambiamenti negli indici di accoppiamento o fertilità maschile.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Glicole propilenico
Glicerolo monostearato 40-55

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non refrigerare o congelare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Bustine con uno strato interno di polietilene lineare a bassa densità. Ogni bustina contiene 250 mg di unguento.

Confezioni da 5 bustine.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Le bustine devono essere smaltite dopo il primo utilizzo.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/21/1558/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu/>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Almirall Hermal GmbH
Scholtzstrasse 3
21465 Reinbek
Germania

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- Su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- Ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

• Obbligo di condurre attività post-autorizzative

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Studio di sicurezza post-autorizzazione (PASS): al fine di indagare ulteriormente il rischio di progressione della cheratosi attinica (AK) in carcinoma a cellule squamose (SCC) in pazienti adulti con cheratosi attinica (AK) non ipercheratotica e non ipertrofica trattati con tirbanibulina, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve condurre e presentare i risultati dello studio di fase 4, multicentrico, randomizzato, in	2 Q 2026

cieco per gli sperimentatori, con controllo attivo, a gruppi paralleli M-14789-41, condotto secondo un protocollo concordato.	
---	--

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA DA 10 mg/g UNGUENTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Klisyri 10 mg/g unguento
Tirbanibulina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni bustina contiene 2,5 mg di tirbanibulina in 250 mg di unguento.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Glicole propilenico
Glicerolo monostearato 40-55

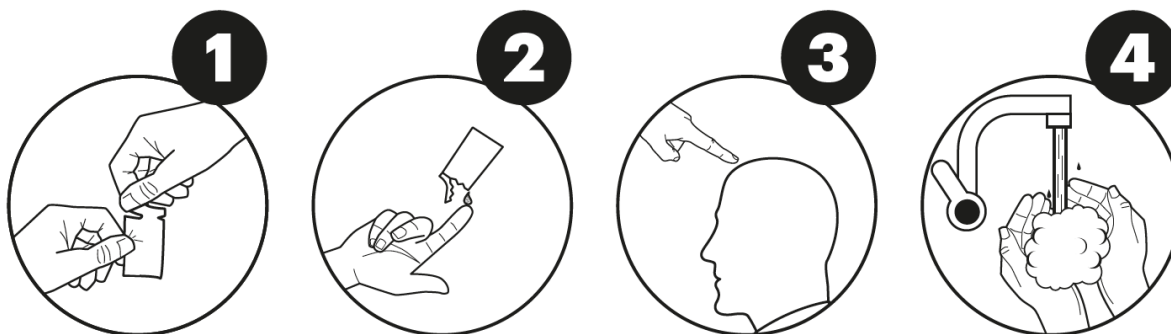
4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Unguento
5 bustine

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso cutaneo
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Solo monouso. Gettare la bustina dopo l'uso.

Da stampare nella parte interna del coperchio della confezione:



Aprire la bustina
Spremere l'unguento sulla punta del dito
Applicare l'unguento sull'area interessata
Lavare le mani
Per ulteriori informazioni leggere il foglio illustrativo.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non refrigerare o congelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/21/1558/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Klisyri

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

BUSTINA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Klisyri 10 mg/g unguento
Tirbanibulina
Uso cutaneo

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

250 mg

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Klisyri 10 mg/g unguento

Tirbanibulina

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, inclusi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è Klisyri e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Klisyri
3. Come usare Klisyri
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Klisyri
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Klisyri e a cosa serve

Klisyri contiene il principio attivo tirbanibulina. È usato per il trattamento della cheratosi attinica di grado lieve negli adulti. La cheratosi attinica è un'area della pelle che si è sviluppata in persone che sono state esposte eccessivamente al sole per lungo tempo. Klisyri deve essere utilizzato solo per la cheratosi attinica piatta su viso e cuoio capelluto.

2. Cosa deve sapere prima di usare Klisyri

Non usi Klisyri

- se è allergico a tirbanibulina o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista prima di usare Klisyri.

- Non usi Klisyri fino a quando l'area da trattare non è guarita da qualsiasi precedente medicinale, procedura o trattamento chirurgico. Non applichi Klisyri su ferite aperte o pelle danneggiata.
- Si lavi le mani se le capita di toccare l'area dove ha applicato l'unguento.
- Faccia attenzione a non trasferire Klisyri negli occhi. Se entra accidentalmente a contatto con gli occhi, li sciacqui accuratamente con abbondante acqua e richieda assistenza medica appena possibile portando questo foglio con sé.
- Non applichi l'unguento internamente, all'interno delle narici, all'interno delle orecchie o sulle labbra. Se l'unguento entra accidentalmente a contatto con una qualsiasi di queste aree, lo lavi via sciacquando con acqua.

- Non ingerisca questo medicinale. Beva una grande quantità di acqua se accidentalmente ingerisce questo medicinale, richieda assistenza medica e tenga questo foglio con sé.
- Informi il medico se ha problemi con il suo sistema immunitario.
- Controlli l'eventuale presenza di nuove macchie rosse squamose, piaghe aperte ed escrescenze in rilievo o verrucose intorno all'area di trattamento. Se dovesse notarne la presenza, si rivolga immediatamente al medico.
- Dopo aver usato Klisyri, eviti attività che possono causare sudorazione eccessiva ed eviti il più possibile l'esposizione alla luce solare (comprese lampade solari e lettini abbronzanti). Quando si trova all'aperto, indossi indumenti protettivi e un cappello.
- Non copra l'area trattata con bende dopo aver usato Klisyri.
- Non applichi una quantità di unguento superiore a quella consigliata dal medico.
- Non applichi l'unguento più di una volta al giorno.
- Non permetta ad altre persone o animali domestici di toccare l'area trattata per circa 8 ore dopo l'applicazione dell'unguento. In caso di contatto, l'area entrata a contatto sull'altra persona o sull'animale domestico deve essere lavata.
- Si rivolga al medico se sviluppa reazioni cutanee a questo medicinale nell'area trattata che diventano gravi (vedere paragrafo 4).

Bambini e adolescenti

Non somministrare questo medicinale a bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni di età poiché questi non sviluppano la cheratosi attinica.

Altri medicinali e Klisyri

Informi il medico o il farmacista se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.

Se precedentemente ha usato Klisyri o altri medicinali simili informi il medico prima di iniziare il trattamento.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.

Klisyri non deve essere utilizzato durante la gravidanza.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Questo medicinale non influenza la capacità di guidare veicoli o utilizzare macchinari.

Klisyri contiene glicole propilenico

Il glicole propilenico può causare irritazione della pelle.

3. Come usare Klisyri

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

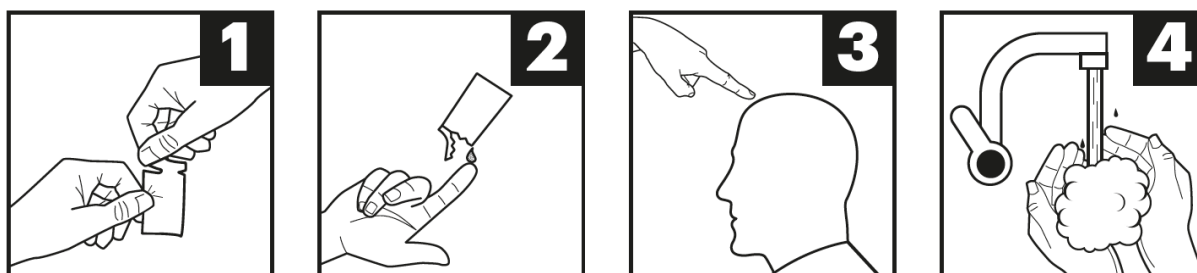
Questo medicinale è destinato a trattare un'area fino a 25 cm² per un solo ciclo di trattamento di cinque giorni. Se nell'area trattata non sembra essere stata raggiunta un'eliminazione completa a circa 8 settimane dall'inizio del ciclo di trattamento o vi si sviluppano nuove lesioni, il medico dovrà rivalutare il trattamento e prendere in considerazione altre opzioni.

Applichi uno strato sottile di Klisyri sull'area interessata del viso o cuoio capelluto una volta al giorno per 5 giorni consecutivi. Una bustina contiene una quantità sufficiente di unguento per coprire l'area di trattamento. Non conservi la bustina aperta per usarla un altro giorno, anche se è rimasto ancora dell'unguento.

Istruzioni per l'uso:

1. Lavi le mani con acqua e sapone prima di applicare l'unguento.

2. Lavi l'area interessata con acqua e sapone delicato e la asciughi delicatamente.
3. Apri una nuova bustina ogni volta che applica questo medicinale.
4. Apri la bustina lungo le perforazioni (Figura 1).
5. Sprema l'unguento sulla punta del dito (Figura 2).
6. Applichi uno strato sottile di unguento in modo uniforme su tutta l'area interessata (Figura 3).
7. Lavi le mani con acqua e sapone subito dopo aver applicato l'unguento (Figura 4).
8. Non lavi o tocchi l'area trattata per circa 8 ore. Trascorso questo intervallo di tempo, può lavare l'area trattata con acqua e sapone delicato.
9. Non copra l'area trattata con bende dopo aver applicato Klisyri.
10. Ripeta i passaggi precedenti per ogni giorno di trattamento intorno alla stessa ora del giorno.



Se usa più Klisyri di quanto deve

Lavi l'area trattata con acqua e sapone delicato. Contatti il medico o il farmacista se riporta gravi reazioni cutanee.

Se dimentica di usare Klisyri

Se dimentica una dose, applichi l'unguento non appena se ne ricorda e poi continui con il normale programma. Non applichi l'unguento più di una volta al giorno.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Dopo aver usato questo medicinale, può manifestare effetti indesiderati sulla pelle su cui applica l'unguento. Questi effetti indesiderati possono peggiorare fino a 8 giorni dopo l'inizio del trattamento e in genere scompaiono entro 2-3 settimane dal completamento del trattamento. Contatti il medico se questi effetti indesiderati diventano gravi.

Effetti indesiderati che si manifestano più frequentemente nell'area trattata:

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)

- arrossamento (eritema)
- esfoliazione della pelle (desquamazione)
- croste (formazione di croste)
- gonfiore
- perdita dello strato superficiale della cute (erosione, ulcera)

Altri possibili effetti indesiderati nell'area trattata:

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- dolore (sensibilità al tatto, sensazione di aghi e spilli o bruciore)
- prurito
- bolle (vesciche, pustole)

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Klisyri

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non refrigerare o congelare.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola esterna e sull'etichetta dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Solo monouso. Non riutilizzare le bustine una volta aperte.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Klisyri

- Il principio attivo è tirbanibulina. Ogni bustina contiene 2,5 mg di tirbanibulina in 250 mg di unguento. Ogni grammo di unguento contiene 10 mg di tirbanibulina.
- Gli altri componenti sono glicole propilenico e glicerolo monostearato 40-55.

Descrizione dell'aspetto di Klisyri e contenuto della confezione

Ogni bustina di Klisyri contiene 250 mg di unguento di colore da bianco a biancastro.

Ogni confezione contiene 5 bustine di polietilene/foglio di alluminio.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

Almirall Hermal GmbH
Scholtzstrasse 3
21465 Reinbek
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

**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/ Česká republika/ Eesti/ Ελλάδα/
España/ Hrvatska/ Κύπρος/ Latvija/ Lietuva/**

Italia
Almirall SpA
Tel.: +39 02 346181

**Magyarország/ Malta/ România/ Slovenija/
Slovenská republika**

Almirall, S.A.

Тел./ Tel/ Τηλ: +34 93 291 30 00

Tel (Česká republika / Slovenská republika):
+420 220 990 139

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, 1

Tél.: +33(0)1 46 46 19 20

Ireland/ United Kingdom (Northern Ireland)

Almirall, S. A.

Tel: +353 (0) 1431 9836

Nederland

Almirall B.V.

Tel: +31 (0)307991155

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu/>.