

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Klisyri 10 mg/g salv

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks gramm salvi sisaldab 10 mg tirbanibuliini.
Üks kotike sisaldab 2,5 mg tirbanibuliini 250 mg salvis.

Teedaolevat toimet omavad abiained
Propüleenglükool 890 mg/g salvis

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Salv.
Valge kuni valkjass salv.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Klisyri on näidustatud näo või peanaha mittehüperkeratootilise, mittehüpertroofilise aktiinilise keratoosi (Olsen'i 1. aste) paikseks raviks täiskasvanutel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Tirbanibuliinsalvi tuleb kanda näo või peanaha kahjustatud alale üks kord ööpäevas 5 järjestikusest päevast koosneva ühe ravitsükli jooksul. Ravitav ala (kuni 25 cm²) tuleb katta õhukese salvikihiga.

Kui annus jääb vahele, peab patsient kandma salvi peale niipea, kui see talle meenub, ning jätkama siis tavapärase ajakavaga. Kuid salvi ei tohi peale kanda rohkem kui üks kord ööpäevas.

Tirbanibuliinsalvi ei tohi peale kanda enne, kui nahk on paranenud ravist mistahes eelmise ravimiga, protseduurist või kirurgilisest ravist, ning seda ei tohi kanda lahtistele haavadele ega katkisele nahale (vt lõik 4.4).

Ravitoimet võib hinnata ligikaudu 8 nädala möödumisel ravi algusest. Kui ravitud ala ei ole ligikaudu 8 nädala möödumisel ravitsükli alustamisest või hiljem toimuvaks järelkontrolli läbivaatuseks täielikult puhas, tuleb ravi uuesti hinnata ja kaaluda muud ravi.

Rohkem kui ühe 5 järjestikust päeva kestva ravikuuri kasutamise kohta kliinilised andmed puuduvad (vt lõik 4.4). Kordumisel või uute kahjustuste tekkimisel ravitaval alal tuleb kaaluda muid ravivõimalusi.

Patsientide erirühmad

Maksa- või neerukahjustus

Tirbanibuliini kasutamist maksa- või neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole uuritud. Kliinilise farmakoloogia ja *in vitro* uuringute põhjal ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Eakad

Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 5.1).

Lapsed

Puudub Klisyri asjakohane kasutus lastel aktiinsel keratoosi näidustusel.

Manustamisviis

Tirbanibuliinsalv on ainult välispidiseks kasutamiseks. Tuleb vältida kokkupuudet silmade, huulte ja ninasõõrmete või kõrvade sisemusega.

Iga kotike on ainult ühekordseks kasutamiseks ja tuleb pärast kasutamist ära visata (vt lõik 6.6).

Ravi peab alustama ja jälgima arst.

Enne tirbanibuliini manustamist peab patsient pesema ravitavat ala pehmetoimelise seebi ja veega ning selle kuivatama. Ühest ühekordselt kasutatavast kotikesest tuleb pigistada veidi salvi sõrmeotsale ja kanda ühtlaselt õhukese kihina kogu maksimaalselt kuni 25 cm² suurusele ravitavale alale.

Salvi tuleb peale kanda iga päev ligikaudu samal ajal. Ravitavat ala ei tohi siduda ega muul viisil katta. Ligikaudu 8 tunni jooksul pärast tirbanibuliini pealekandmist tuleb vältida ravitava ala pesemist ja puudutamist. Seejärel võib ravitavat ala pehmetoimelise seebi ja veega pesta.

Käsi tuleb pesta vahetult enne ja pärast salvi pealekandmist seebi ja veega.

Tirbanibuliinsalv on ette nähtud näole või peanahale kandmiseks. Teavet valede manustamisteede kohta vt lõik 4.4.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Vale manustamine

Vältida silma sattumist. Tirbanibuliinsalv võib põhjustada silmaärritust. Juhuslikul silmasattumisel tuleb silmi kohe rohke veega loputada ja patsient peab pöörduma niipea kui võimalik arsti poole.

Tirbanibuliinsalvi ei tohi alla neelata. Juhuslikul allaneelamisel peab patsient jooma palju vett ja pöörduma arsti poole.

Tirbanibuliinsalvi ei tohi kasutada ninasõõrmetes, kõrvades või huultel.

Tirbanibuliinsalvi ei ole soovitatav peale kanda enne, kui nahk on paranenud ravist mistahes eelmise ravimiga, protseduurist või kirurgilisest ravist, ning seda ei tohi kanda lahtistele haavadele ega katkisele nahale, kus nahabarjäär on kahjustatud (vt lõik 4.2).

Paiksed nahareaktsioonid

Pärast tirbanibuliinsalvi paikset pealekandmist võib ravitava kohal tekkida paikseid reaktsioone, sealhulgas erüteem, ketendus/koorumine, koorikute moodustumine, turse, erosioon/haavandumine ja vesivillid/mädavillid (vt lõik 4.8). Ravitoimet saab adekvaatselt hinnata alles pärast paiksete nahareaktsioonide kadumist.

Päikesekiirguse toime

Haiguse iseloomu tõttu tuleb vältida või võimalikult vähendada liigset päikese käes viibimist (sealhulgas solaariumid ja solaariumilambid).

Nõrgenenud immuunsusega patsiendid

Tirbanibuliinsalvi kasutamisel nõrgenenud immuunsusega patsientidel tuleb olla ettevaatlik.

Nahavähiks progresseerumise oht

Aktiinilise keratoosi välised muutused võivad näidata progresseerumist invasiivseks lamerakk-kartsinoomiks. Kliiniliselt ebatüüpilisi või pahaloomulisuse kahtlusega aktiinilise keratoosi kahjustusi tuleb sobival viisil ravida.

Propüleenglükool

Propüleenglükool võib põhjustada nahaärritust.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

Arvestades (paikset) manustamisteed, annustamise lühiajalisust (5 päeva), vähest süsteemset kontsentratsiooni (subnanomolaarne keskmine $C_{\max}$) ja *in vitro* andmeid, on koostoimete tekkimine tirbanibuliinsalviga selle maksimaalsetel kliinilistel kontsentratsioonidel vähetõenäoline.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Tirbanibuliini kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Tirbanibuliinsalvi ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal ja fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

Ei ole teada, kas tirbanibuliin/metaboliidid erituvad rinnapiima.

Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada.

Rinnaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine/vältimine, tuleb otsustada arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Tirbanibuliinsalvi toime kohta inimeste fertiilsusele andmed puuduvad. Mittekliinilises rottide fertiilsuse ja embrüo varase arengu uuringus ilmnasid muutused, mida peetakse toksilisteks isasloomade fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Tirbanibuliinsalv ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Kõige sagedamini esinevad kõrvaltoimed on paiksed nahareaktsioonid. Paiksete nahareaktsioonide hulka kuulusid erüteem (91%), ketendus/koorumine (82%), koorikute moodustumine (46%), turse (39%), erosioon/haavandumine (12%) ja vesivillid/mädavillid (8%) pealekandmiskohal. Peale selle esines ravitava alal sügelust (9,1%) ja valu (9,9%) pealekandmiskohal.

Kõrvaltoimete tabel

Tabelis 1 on loetletud kliinilistes uuringutes esinenud kõrvaltoimed. Esinemissagedused määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 1. Kõrvaltoimed

MedDRA organsüsteemi klass	Eelistatav termin	Esinemissagedus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Erüteem pealekandmiskohal	Väga sage
	Eksfoliatsioon pealekandmiskohal (ketendus ja koorumine)	Väga sage
	Koorikute moodustumine pealekandmiskohal	Väga sage
	Turse pealekandmiskohal	Väga sage
	Erosioon (sealhulgas haavand) pealekandmiskohal	Väga sage
	Valu pealekandmiskohal ^a	Sage
	Sügelus pealekandmiskohal	Sage
	Villid (sealhulgas mädavillid) pealekandmiskohal	Sage

a) Valu pealekandmiskohal hõlmab valu, valulikkust, kipitustunnet ja kõrvetustunnet pealekandmiskohal.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Paiksed nahareaktsioonid

Enamik paikseid nahareaktsioone olid mööduvad ning kerge kuni mõõduka raskusastmega. Pärast tirbanibuliinsalvi pealekandmist olid ravieelsest suurema raskusastmega paiksete nahareaktsioonide esinemissagedused järgmised: erüteem (91%), ketendus/koorumine (82%), koorikute moodustumine (46%), turse (39%), erosioon/haavandumine (12%) ja vesivillid/mädavillid (8%). Raskete paiksete nahareaktsioonide üldine esinemissagedus oli 13%. Rasked nahareaktsioonid esinemissagedusega $> 1\%$ olid: ketendus/koorumine (9%), erüteem (6%) ja koorikute moodustumine (2%). Ükski paikne nahareaktsioon ravi ei vajanud.

Tekkinud paiksed nahareaktsioonid olid üldjuhul maksimaalsed 8. päeval alates ravi alustamisest ja tavaliselt kadusid 2...3 nädala möödumisel ravi lõpetamisest tirbanibuliinsalviga.

Sügelus ja valu pealekandmiskohal

Sügelus ja valu pealekandmiskohal olid kerge kuni mõõduka raskusastmega ja mööduva iseloomuga (tekkisid enamasti esimese 10 päeva jooksul alates ravi alustamisest) ja enamasti ravi ei vajanud.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamine tirbanibuliinsalvi paikse pealekandmisega võib põhjustada paiksete nahareaktsioonide sagenemist ja raskusastme suurenemist. Tirbanibuliinsalvi vähese süsteemse imendumise tõttu süsteemsete üleannustamisnähtude tekkimist pärast tirbanibuliinsalvi paikset manustamist ei eeldata. Üleannustamise raviks tuleb ravida kliinilisi sümptomeid.

Teavet valede manustamisviiside kohta vt lõik 4.4.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: antibiootikumid ja kemoterapeutikumid dermatoloogiliseks kasutamiseks, teised kemoterapeutikumid, ATC-kood: D06BX03

Toimemehhanism

Tirbanibuliin häirib mikrotuubuleid, seondudes otseselt tubuliiniga, mis kutsub esile rakutsükli peatumise ja vohavate rakkude hävimise apoptoosi teel, mida seostatakse Src-türosiinkinaasi signaalide häirimisega.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Tirbanibuliini efektiivsust ja ohutust selle kandmisel näole või peanahale 5 järjestikusel päeval uuriti kahes keskses randomiseeritud, topeltpimedas, vehiikliga kontrollitud III faasi uuringus (KX01-AK-003 ja KX01-AK-004), milles osales 702 täiskasvanud patsienti (353 patsienti raviti tirbanibuliiniga ja 349 patsienti vehiikliga).

Patsientidel oli 4 kuni 8 kliiniliselt tüüpilist, nähtavat, diskreetset, mittehüperkeratootilist, mittehüpertroofilist aktiinilise keratoosi kahjustust näol või peanahal kõrvutiasetseva 25 cm² ravitava ala piires. Igal ettenähtud annustamispäeval kanti salvi kogu ravitavale alale. Tirbanibuliini rühmas oli keskmine vanus 69 aastat (vahemikus 46 kuni 90 aastat) ja 96% patsientidest oli Fitzpatricku skaala järgi I, II või III tüüpi nahaga. Efektiivsust mõõdeti naha täieliku (esmane tulemusnäitaja) ja osalise puhtuse esinemissagedusega, mida hinnati 57. päeval.

57. päeval olid tirbanibuliiniga ravitud patsientidel naha täieliku ja osalise puhtuse esinemissagedused oluliselt suuremad kui vehiikliga ravitud patsientidel ($p < 0,0001$) (vt tabel 2). Peanahakahjustuste puhul oli efektiivsus väiksem kui näokahjustuste korral, kuid oli siiski statistiliselt oluline (vt tabel 3).

Tabel 2. Naha täieliku ja osalise puhtuse esinemissagedused 57. päeval ravikavatsuslikus populatsioonis (KX01-AK-003 ja KX01-AK-004 koondandmed)

	Kokku (nägu ja peanahk)	
	Tirbanibuliin 10 mg/g salv (N=353)	Vehiikel (N=349)
Täieliku puhtuse (100%) esinemissagedus ^a	49% ^c	9%
Osalise (≥ 75%) puhtuse esinemissagedus ^b	72% ^c	18%

- a) Naha täieliku puhtuse esinemissagedust määratleti nende patsientide osakaaluna, kellel ei olnud (oli null) ravitaval alal kliiniliselt nähtavaid aktiinilise keratoosi kahjustusi.
b) Naha osalise puhtuse esinemissagedust määratleti nende patsientide osakaaluna, kellel kadus ravitaval alal 75% või rohkem ravieelsetest aktiinilise keratoosi kahjustustest.
c) $p < 0,0001$; vehiikliga võrreldes Cochran-Mantel-Hanseli võrrandi järgi, stratifitseeritud anatoomilise asukoha ja uuringu järgi.

Tabel 3. Täieliku ja osalise puhtuse esinemissagedused 57. päeval anatoomilise asukoha järgi, ravikavatsuslik populatsioon (KX01-AK-003 ja KX01-AK-004 koondandmed)

Asukoht	Täieliku (100%) puhtuse esinemissagedus		Osalise (≥ 75%) puhtuse esinemissagedus	
	Tirbanibuliin 10 mg/g salv (N=353)	Vehiikel (N=349)	Tirbanibuliin 10 mg/g salv (N=353)	Vehiikel (N=349)
Nägu n/N	133/238	23/239	185/238	49/239
% (95% usaldusvahemik)	56% (49...62%) ^a	10% (6...14%)	78% (72...83%) ^a	21% (16...26%)
Peanahk n/N	41/115	7/110	70/115	14/110
% (95% usaldusvahemik)	36% (27...45%) ^a	6% (3...13%)	61% (51...70%) ^a	13% (7...20%)

- a) $p < 0,0001$; vehiikliga võrreldes Cochran-Mantel-Hanseli võrrandi järgi, stratifitseeritud uuringu järgi.

Mõlemas uuringus olid täieliku ja osalise puhtuse esinemissagedused 57 päeval (nende uuringute esmased ja põhilised teisesed tulemusnäitajad) tirbanibuliiniga ravitud rühmas statistiliselt oluliselt suuremad kui vehiikli rühmas ($p \leq 0,0003$), nii üldiselt kui ka mõlema ravitava koha järgi (nägu või peanahk).

Pikaajaline efektiivsus

Kokku 204 patsiendil saavutati 57. päeval aktiinilise keratoosi kahjustuste täielik kadumine ravitaval alal (174 raviti tirbanibuliiniga ja 30 raviti vehiikliga) ning nad vastasid 1-aastase järelkontrolli alustamise tingimustele ohutuse jälgimiseks ja efektiivsuse püsimise hindamiseks, hinnates ravitaval alal olevaid aktiinilise keratoosi kahjustusi.

Tirbanibuliiniga ravitavate patsientidel oli taastekke määr aasta möödumisel 73%. Peanahakahjustused kordusid sagedamini kui näokahjustused. Patsientide hulgas, kellel haigus kordus, oli 86%-l kas 1 või 2 kahjustust. Peale selle oli 48%-l patsientidest, kellel haigus kordus, vähemalt 1 kahjustus, mida algse ravi käigus ei esinenud (s.t uued kahjustused loeti haiguse kordumiseks).

Lamerakk-kartsinoomiks progresseerumise oht

57. päevaks ravitaval alal lamerakk-kartsinoomi ei esinenud tirbanibuliiniga (0 patsiendil 353-st) ega vehiikliga (0 patsiendil 349-st) ravitud patsientidel. 1 patsiendil esines pärast 57. päeva hindamist ravitaval alal üks isoleeritud lamerakk-kartsinoomi juhtum; see juhtum ei olnud uurija hinnangul tirbanibuliiniga ravimisega seotud.

Eakad

353 patsiendist, keda raviti tirbanibuliiniga kahes randomiseeritud, topeltpimedas, vehiikliga kontrollitud III faasi uuringus, olid 246 patsienti (70%) 65-aastased või vanemad. Nooremate ja vanemate patsientide vahel ohutuses ega efektiivsuses üldisi erinevusi ei täheldatud.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Klisyriga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta aktiinilise keratoosi ravis (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Tirbanibuliinsalv imendus minimaalselt 18 aktiinilise keratoosiga patsiendil pärast paikset pealekandmist üks kord ööpäevas 5 järjestikusel päeval 25 cm² suurusele alale. Tirbanibuliini plasmakontsentratsioonid tasakaalukontsentratsioonil olid madalad (keskmine maksimaalne kontsentratsioon [C_{max}] 0,258 ng/ml ehk 0,598 nM ja AUC_{0-24h} 4,09 ng·h/ml).

Jaotumine

Tirbanibuliin seondub inimese plasmavalkudega ligikaudu 88%.

Biotransformatsioon

In vitro metaboliseerib tirbanibuliini põhiliselt CYP3A4 ja vähemal määral CYP2C8. Põhilised metabolismiteed on N-debensülatsioon ja hüdroolüüsireaktsioonid. Kõige asjakohasemaid metaboliite iseloomustati aktiinilise keratoosiga patsientidel maksimaalse kasutamisega farmakokineetika uuringus, kus süsteemne kontsentratsioon oli minimaalne.

In vitro uuringute kohaselt tirbanibuliin ei inhibeeri ega indutseeri tsütokroom P450 ensüüme ning ei ole maksimaalsete kliiniliste kontsentratsioonide korral väljavoolu ja sissevoolu transporterite inhibiitor.

Eritumine

Tirbanibuliini eritumist inimestel ei ole täielikult iseloomustatud.

Maksa- ja neerukahjustus

Tirbanibuliinsalvi kasutamist ei ole maksa- või neerukahjustusega patsientidel uuritud. Tirbanibuliini väikese süsteemse kontsentratsiooni tõttu pärast tirbanibuliinsalvi paikset pealekandmist üks kord ööpäevas 5 päeva jooksul maksa- või neerukahjustus tirbanibuliini eritumist tõenäoliselt ei mõjuta. Seetõttu ei peeta annuse kohandamisi vajalikuks (vt lõik 4.2).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse ja korduvtoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Kokkupuude tirbanibuliiniga tekitab loomadel mõõdukat ülitundlikkust, kuid inimestel see kinnitust ei leidnud.

Tirbanibuliin ei olnud mutageenne, kuid kutsus esile kromosoomide kahjustusi ja mikrotuumade tekkimist genotoksilisuse uuringutes. Üksikasjalike testimiste tulemusena selgus, et tirbanibuliin on klastogeenne/aneugeeniline ja sellel on läviväärtus, millest madalama puhul genotoksilisust ei teki. *In vivo* tekkis genotoksilisus plasmasisalduste korral, mis olid > 20 korda suuremad kontsentratsioonidest inimesel maksimaalse kasutamisega farmakokineetilises uuringus.

Rottide ja küülikute embrüo-loote arengu uuringutes tekkisid embrüo ja loote toksilisus, sealhulgas loote väärarengud, kontsentratsioonidel, mis olid 22 korda ja 65 korda suuremad kontsentratsioonidest inimesel maksimaalse kasutamisega farmakokineetilises uuringus. Rottide pre- ja postnataalse arengu uuringus vähenes ravitud emasloomade järglaste fertiilsus ja suurenes embrüo-loote suremus.

Rottide fertiilsuse ja embrüo varase arengu uuringus tekkis kontsentratsioonidel, mis olid 58 korda suuremad kontsentratsioonidest inimesel maksimaalse kasutamisega farmakokineetilises uuringus, munandite kaalu vähenemine, mis oli korrelatsioonis spermatoosidide arvu vähenemisega, spermatoosidide liikuvuse vähenemine, normist erinevate spermatoosidide esinemise sagenemine ja seemnerakkude epiteeli degenerereerumise sagenemine, mida loetakse isasloomade fertiilsuse kahjustuse näitajaks. Kuid isasloomade paaritumise või fertiilsuse indeksites muutusi ei olnud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Propüleenglükool
Glütseroolmonostearaat 40-55

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Mitte hoida külmkapis või lasta külmuda.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Kotikesed lineaarse ahelaga madala tihedusega polüetüleenist sisekihiga. Üks kotike sisaldab 250 mg salvi.

Pakendis on 5 kotikest.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kotikesed tuleb pärast ühekordset kasutamist ära visata.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/21/1558/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 16. juuli 2021

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Almirall Hermal GmbH
Scholtzstrasse 3
21465 Reinbek
Saksamaa

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• Müügiloajärgsed kohustused

Müügiloa hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Müügiloa saamise järgsed ohutusuuringud (PASS): aktiinilise keratoosi lamerakk-kartsinoomiks progresseerumise riski edasiseks uurimiseks tirbanibuliiniga ravitavatel mittehüperkeratootilise, mittehüperatroofilise aktiinilise keratoosiga täiskasvanud patsientidel peab müügiloa hoidja läbi viima kokkulepitud uuringuplaani kohaselt IV faasi mitmekesuselise, randomiseeritud, uurijale pimendatud, aktiivse kontrollrühmaga, paralleelrühmadega uuringu M-14789-41 ja esitama selle tulemused.	2027 IV kvartal

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

10 mg/g SALVI KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Klisyri 10 mg/g salv
tirbanibulinum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kotike sisaldab 2,5 mg tirbanibuliini 250 mg salvis.

3. ABIAINED

Propüleenglükool
Glütseroolmonostearaat 40-55

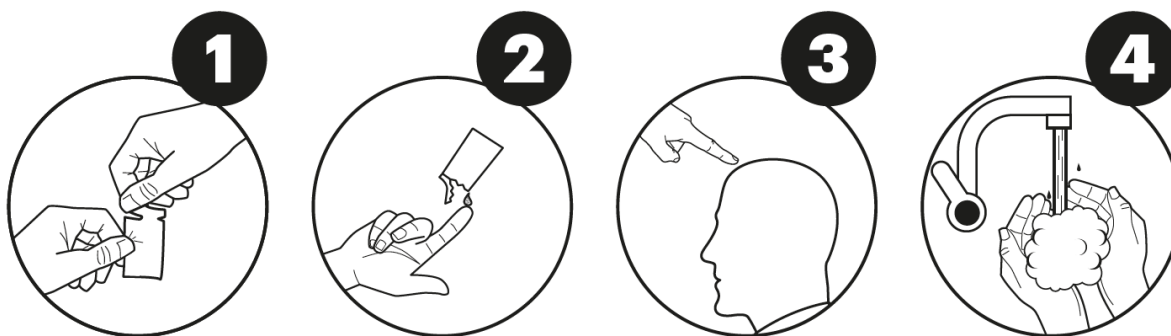
4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Salv
5 kotikest

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Kutaanne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Ainult ühekordseks kasutamiseks. Pärast kasutamist visake kotike ära.

Trükkida karbi kaane siseküljele:



Avage kotike
Pigistage sõrmeotsale veidi salvi
Kandke salvi kahjustatud alale
Peske käed
Lisateavet lugege pakendi infolehel.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Mitte hoida külmkapis või lasta külmuda.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/21/1558/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

klisyri

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD
--

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

KOTIKE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Klisyri 10 mg/g salv
tirbanibulinum
Kutaanne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

250 mg

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Klisyri 10 mg/g salv tirbanibuliin

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Klisyri ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Klisyri kasutamist
3. Kuidas Klisyrit kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Klisyrit säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Klisyri ja milleks seda kasutatakse

Klisyri sisaldab toimeainena tirbanibuliini. Seda kasutatakse kerge aktiinilise keratoosi raviks täiskasvanutel. Aktiiniline keratoos on kare nahapiirkond, mis tekib inimestel, kes on viibinud pikka aega liiga palju päikese käes. Klisyrit võib kasutada ainult lameda aktiinilise keratoosi raviks näol ja peanahal.

2. Mida on vaja teada enne Klisyri kasutamist

Klisyrit ei tohi kasutada

- kui olete tirbanibuliini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Klisyri kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

- Ärge kasutage Klisyrit enne, kui ravitav ala on paranenud ravist eelmise ravimiga, protseduurist või kirurgilisest ravist. Ärge kandke Klisyrit lahtistele haavadele ega katkisele nahale.
- Peske käed, kui juhtute puudutama ala, millele kandsite salvi.
- Vältige Klisyri silmasattumist. Juhuslikul silmasattumisel loputage silma hoolikalt rohke veega, pöörduge niipea kui võimalik arsti poole ja võtke see infoleht kaasa.
- Ärge manustage salvi seepidiselt, ninasõõrmetesse, kõrva ega huultele. Kui salv puutub juhuslikult kokku nende piirkondadega, peske see veega loputades ära.
- Ärge neelake seda ravimit alla. Selle ravimi juhuslikul allaneelamisel jooge palju vett ja pöörduge arsti poole, võttes selle infolehe kaasa.
- Öelge oma arstile, kui teil on probleeme immuunsüsteemiga.

- Jälgige ravitava ala ümbrust uute ketendavate punaste laikude, lahtiste haavandite ja nahapinnast kõrgemate või tüükataoliste moodustiste tekkimise suhtes. Nende märkamisel pidage kohe nõu oma arstiga.
- Pärast Klisyri kasutamist vältige tegevusi, mis võivad põhjustada liigset higistamist, ja vältige päikesekiirgust (sealhulgas solaariumi ja solaariumilampe) nii palju kui võimalik. Kandke õues viibides kaitsvaid rõivaid ja peakatet.
- Ärge katke ravitavat ala sidemetega pärast Klisyri kasutamist.
- Ärge kandke peale rohkem salvi, kui arst on soovitanud.
- Ärge kandke salvi peale rohkem kui üks kord ööpäevas.
- Ärge laske teistel inimestel ega lemmikloomadel puudutada ravitavat ala ligikaudu 8 tunni jooksul pärast salvi pealekandmist. Ravitava ala puudutamisel tuleb teise inimese või lemmiklooma sellega kokkupuutunud piirkond ära pesta.
- Võtke ühendust oma arstiga, kui teil tekivad ravitaval alal nahareaktsioonid sellele ravimile, mis muutuvad raskekujuliseks (vt lõik 4).

Lapsed ja noorukid

Ärge andke seda ravimit alla 18 aasta vanustele lastele ja noorukitele, sest neil aktiivset keratoosi ei teki.

Muud ravimid ja Klisyri

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Kui olete Klisyrit või sarnaseid ravimeid varem kasutanud, öelge seda arstile enne ravi alustamist.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Raseduse ajal ei tohi Klisyrit kasutada.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

See ravim eeldatavalt ei mõjuta teie autojuhtimise või masinate kasutamise võimet.

Klisyri sisaldab propüleenglükooli

Propüleenglükool võib põhjustada nahaärritust.

3. Kuidas Klisyrit kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

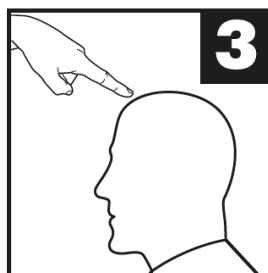
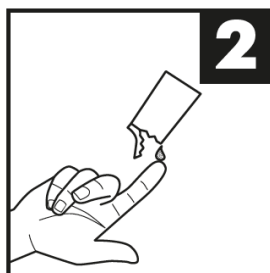
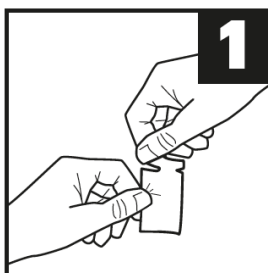
See ravim on ette nähtud kuni 25 cm² ala ravimiseks ainult ühe 5-päevase ravikuuri jooksul. Kui ravitud ala ei ole täielikult puhas ligikaudu 8 nädala möödumisel ravitsükli alustamisest või ravitaval alal tekivad uued kahjustused, peaks teie arst ravi üle vaatama ja kaaluma muid ravivõimalusi.

Kandke õhuke kiht Klisyrit näo või peanaha kahjustatud alale üks kord ööpäevas 5 päeva järjest. Üks kotike sisaldab piisavalt salvi ravitava ala katmiseks. Ärge jätke avatud kotikest mõnel muul päeval kasutamiseks alles, isegi kui salvi on veel alles.

Juhised pealekandmiseks:

1. Enne salvi pealekandmist peske käed seebi ja veega.
2. Peske kahjustatud ala pehmetoimelise seebi ja veega ja kuivatage õrnalt.
3. Ravimi pealekandmisel avage iga kord uus kotike.
4. Avage kotike perforatsiooni kohalt (joonis 1).
5. Pigistage sõrmeotsale veidi salvi (joonis 2).
6. Kandke kogu kahjustatud alale ühtlaselt õhuke kiht salvi (joonis 3).

7. Kohe pärast salvi pealekandmist peske käed seebi ja veega (joonis 4).
8. Ärge peske ega puudutage ravitavat piirkonda ligikaudu 8 tunni jooksul. Pärast seda võite pesta ravitavat ala pehmetoimelise seebi ja veega.
9. Ärge katke ravitavat ala sidemetega pärast Klisyri pealekandmist.
10. Korrake eeltoodud samme igal ravipäeval ligikaudu samal ajal.



Kui te kasutate Klisyrit rohkem, kui ette nähtud

Peske ravitavat ala pehmetoimelise seebi ja veega. Kui tekivad rasked nahareaktsioonid, võtke ühendust arsti või apteekriga.

Kui te unustate Klisyrit kasutada

Kui annus jääb vahele, kandke salvi peale niipea, kui see meelde tuleb, ja jätkake siis oma tavalise ajakavaga. Ärge kandke salvi peale rohkem kui üks kord ööpäevas.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Pärast selle ravimi kasutamist võib tekkida kõrvaltoimeid nahapiirkonnas, millele salvi kannate. Need kõrvaltoimed võivad süveneda kuni 8 päeva möödumiseni ravi alustamisest ja tavaliselt kaovad 2 kuni 3 nädala möödumisel ravi lõpetamisest. Kui need kõrvaltoimed muutuvad raskekujuliseks, võtke ühendust arstiga.

Kõige sagedamini esinevad kõrvaltoimed ravitava alal:

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- punetus (erüteem)
- nahaketendus (koorumine)
- koorikute tekkimine
- turse
- naha pindmise kihi kadumine (erosioon, haavand)

Muud võimalikud kõrvaltoimed ravitava alal:

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- valu (valulikkus, kipitustunne või kõrvetustunne)
- sügelus
- villid (vesivillid, mädavillid)

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Klisyrit säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Mitte hoida külmkapis või lasta külmuda.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud välispakendil ja sildil pärast „Kõlblik kuni“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Ainult ühekordseks kasutamiseks. Avatud kotikesest ei tohi ravimit korduvalt kasutada.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Klisyri sisaldab

- Toimeaine on tirbanibuliin. Üks kotike sisaldab 2,5 mg tirbanibuliini 250 mg salvis. Üks gramm salvi sisaldab 10 mg tirbanibuliini.
- Teised koostisosad on propüleenglükool ja glütseeroolmonostearaat 40-55.

Kuidas Klisyri välja näeb ja pakendi sisu

Üks Klisyri kotike sisaldab 250 mg valget kuni valkjat salvi.

Üks karp sisaldab 5 polüetüleen-/alumiiniumfooliumist kotikest.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

Almirall Hermal GmbH
Scholtzstrasse 3
21465 Reinbek
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

**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/ Magyarország/
Malta/ România/ Slovenija**
Almirall, S.A.
Тел./ Tel/ Τηλ: +34 93 291 30 00

Italia
Almirall SpA
Tel.: +39 02 346181

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

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.