

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Klisyri 10 mg/g mast

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan gram masti sadrži 10 mg tirbanibulina.
Jedna vrećica sadrži 2,5 mg tirbanibulina u 250 mg masti.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Propilenglikol 890 mg/g masti

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Mast.

Bijela do gotovo bijela mast.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Klisyri je indiciran za liječenje nehiperkeratotske, nehipertrofične aktiničke keratoze ograničenog područja (engl. *field treatment*) lica (Olsen stupanj 1) ili vlasišta kod odraslih.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Tirbanibulin mast treba nanositi na zahvaćeno ograničeno područje na licu ili vlasištu jednom dnevno tijekom jednog ciklusa liječenja od 5 uzastopnih dana. Ograničeno područje liječenja veličine do 25 cm² treba prekriti tankim slojem masti.

Ako se doza propusti, bolesnik bi trebao primijeniti mast čim se sjeti, a zatim bi trebao nastaviti s uobičajenim rasporedom. Međutim, mast se ne smije nanositi više od jednog puta dnevno.

Tirbanibulin se ne smije primjenjivati dok koža ne zacijeli od liječenja bilo kojim prethodnim lijekom, postupkom ili kirurškim zahvatom i ne smije se nanositi na otvorene rane ili oštećenu kožu (vidjeti dio 4.4).

Terapijski učinak može se procijeniti približno 8 tjedana nakon početka liječenja. Ako na kontrolnom pregledu, oko 8 tjedana nakon započetog ciklusa liječenja ili nakon njega, tretirano područje ne bude potpuno čisto, potrebno je procijeniti učinak liječenja i razmotriti daljnji pristup liječenju.

Nisu dostupni klinički podaci o liječenju duljem od jednog ciklusa liječenja od 5 uzastopnih dana (vidjeti dio 4.4). Ako se dogodi recidiv ili se unutar područja liječenja razviju nove lezije, treba razmotriti druge mogućnosti liječenja.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije jetre ili bubrega

Tirbanibulin nije ispitivan u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre. Na temelju kliničkih farmakoloških i *in vitro* ispitivanja, prilagođavanje doze nije potrebno (vidjeti dio 5.2).

Starija populacija

Nije potrebno prilagođavanje doze (vidjeti dio 5.1).

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjena lijeka Klisyri u pedijatrijskoj populaciji u indikaciji aktiničke keratoze.

Način primjene

Tirbanibulin mast je samo za vanjsku uporabu. Treba izbjegavati kontakt s očima, usnama i unutrašnjost nosnica ili ušiju.

Svaka vrećica namijenjena je samo za jednokratnu upotrebu i treba je baciti nakon uporabe (vidjeti dio 6.6).

Liječenje treba započeti i nadzirati liječnik.

Prije primjene tirbanibulina, bolesnici bi trebali oprati područje predviđeno za liječenje blagim sapunom i vodom te ga osušiti. Nešto masti iz 1 vrećice za jednokratnu uporabu treba istisnuti na vrh prsta i nanijeti tanak sloj ravnomjerno na područje predviđeno za liječenje, veličine do najviše 25 cm².

Mast treba nanositi otprilike u isto vrijeme svaki dan. Tretirano područje ne smije se zaviti ili na bilo koji drugi način napraviti okluzija. Pranje i dodirivanje tretiranog područja treba izbjegavati približno 8 sati nakon primjene tirbanibulin masti. Nakon tog razdoblja tretirano područje može se oprati blagim sapunom i vodom.

Ruke treba oprati vodom i sapunom prije i neposredno nakon nanošenja masti.

Tirbanibulin mast je namijenjena za primjenu na lice ili vlasište. Za informacije o nepravilnom putu primjene, pogledajte dio 4.4.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu(e) tvar(i) ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Nepravilan put primjene

Treba izbjegavati kontakt s očima. Tirbanibulin mast može izazvati nadraženost očiju. Ako dođe do slučajnog dodira s očima, oči treba odmah isprati velikom količinom vode, a bolesnik treba što prije potražiti liječničku pomoć.

Tirbanibulin mast ne smije se progutati. Ako dođe do slučajnog gutanja, bolesnik treba piti puno vode i potražiti liječničku pomoć.

Tirbanibulin mast ne smije se koristiti za unutrašnjost nosnica, na unutrašnjost ušiju ili na usnama.

Primjena tirbanibulin masti ne preporučuje se dok koža ne zacijeli od liječenja bilo kojim prethodnim lijekom, postupkom ili kirurškim zahvatom i ne smije se nanositi na otvorene rane ili oštećenu kožu gdje je narušena kožna barijera (vidjeti dio 4.2).

Lokalne kožne reakcije

Lokalne kožne reakcije na tretiranom području, uključujući eritem, perutanje/ljuštenje, stvaranje kruste, oteklinu, eroziju/ulceraciju i stvaranje vezikula/pustula, mogu se javiti nakon topikalne primjene tirbanibulin masti (vidjeti dio 4.8). Učinak liječenja možda se neće moći odgovarajuće procijeniti sve dok se ne povuku lokalne kožne reakcije.

Izlaganje suncu

Zbog prirode bolesti, treba izbjegavati ili minimizirati prekomjerno izlaganje sunčevoj svjetlosti (uključujući UV lampe i solarije).

Imunokompromitirani bolesnici

Tirbanibulin mast treba koristiti s oprezom u bolesnika s oslabljenim imunološkim sustavom.

Rizik od napredovanja raka kože

Promjene u izgledu aktiničke keratoze mogu ukazivati na progresiju u invazivni karcinom pločastih stanica. Klinički atipične lezije za aktiničku keratozu ili sumnjive na malignu promjenu trebaju se na odgovarajući način ispitati i zbrinjavati.

Propilenglikol

Propilenglikol može nadražiti kožu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

S obzirom na put primjene (topikalna primjena), kratko trajanje doziranja (5 dana), podatke o niskoj sistemske izloženosti (subnanomolarna srednja vrijednost $C_{maks.}$) i *in vitro* podatke, postoji mala mogućnost za interakcije tirbanibulin masti pri maksimalnoj kliničkoj izloženosti.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni tirbanibulina u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Ne preporučuje se koristiti tirbanibulin mast tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se tirbanibulin/metaboliti u majčino mlijeko.

Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče.

Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja tirbanibulin mašću uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o učinku tirbanibulin masti na plodnost. U nekliničkom ispitivanju plodnosti i ranog embrionalnog razvoja na štakorima zabilježene su promjene koje se smatraju indikativnima za toksičan učinak na plodnosti kod muškaraca (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Tirbanibulin mast ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave su lokalne kožne reakcije. Lokalne kožne reakcije uključivale su eritem (91%), perutanje/ljuštenje (82%), stvaranje krusta (46%), oticanje (39%), eroziju/ulceraciju (12%) i stvaranje vezikula/pustula (8%) na mjestu primjene. Dodatno, prijavljeni su i pojava pruritusa (9,1%) i boli na mjestu primjene (9,9%).

Tablični popis nuspojava

U tablici 1. navedene su nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima. Učestalosti su definirane kao: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\,000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1: Nuspojave

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Preporučeni pojam	Učestalost
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Eritem na mjestu primjene	Vrlo često
	eksfolijacija na mjestu primjene (perutanje i ljuštenje)	Vrlo često
	Krusta na mjestu primjene (stvaranje krusta)	Vrlo često
	Oticanje mjesta primjene	Vrlo često
	Erozija na mjestu primjene (uključuje ulceraciju)	Vrlo često
	Bol na mjestu primjene ^a	Često
	Pruritus na mjestu primjene	Često
	Vezikule na mjestu primjene (uključuju pustule)	Često

- a. Bol na mjestu primjene uključuje bol, osjetljivost, peckanje i osjećaj pečenja na mjestu primjene.

Opis odabranih nuspojava

Lokalne kožne reakcije

Većina lokalnih kožnih reakcija bila je prolazna i blage do umjerene težine. Nakon primjene tirbanibulin masti, incidencije lokalnih kožnih reakcija sa stupnjem ozbiljnosti većim od početnog bili su eritem (91%), perutanje/ljuštenje (82%), stvaranje krusta (46%), oticanje (39%), erozija/ulceracija (12%) i stvaranje vezikula/pustula (8%). Teške lokalne kožne reakcije zabilježene su se s ukupnom incidencijom od 13%. Teške lokalne kožne reakcije koje su zabilježene s incidencijom $> 1\%$ bile su: perutanje/ljuštenje (9%), eritem (6%) i stvaranje krusta (2%). Nijedna od lokalnih kožnih reakcija nije zahtijevala liječenje.

Sveukupno, lokalne kožne reakcije dosegle su vrhunac 8 dana nakon početka liječenja i obično se povukle u roku od 2 do 3 tjedna nakon završetka liječenja tirbanibulin masti.

Pruritus i bol na mjestu primjene

Događaji pruritusa i boli na mjestu primjene bili su blage do umjerene težine, prolazne prirode (uglavnom su se javljali tijekom prvih 10 dana od početka liječenja), a većini nije bilo potrebno liječenje.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Predoziranje nakon topikalne primjene tirbanibulin masti može uzrokovati povećanje incidencije i težine lokalnih kožnih reakcija. Ne očekuju se sistemski znakovi predoziranja nakon topikalne primjene tirbanibulin masti zbog niske sistemske apsorpcije tirbanibulina. Liječenje predoziranja treba se sastojati od liječenja kliničkih simptoma.

Za informacije o nepravilnim putevima primjene, vidjeti dio 4.4.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antibiotici i kemoterapeutici za dermatološku primjenu, ostali kemoterapeutici, ATK oznaka: D06BX03

Mehanizam djelovanja

Tirbanibulin remeti mikrotubule izravnim vezanjem na tubulin što inducira zaustavljanje staničnog ciklusa i apoptotsku smrt proliferirajućih stanica, a povezano je s poremećajem signalizacije Src tirozin kinaze.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost i sigurnost primjene tirbanibulina na lice ili vlasište tijekom 5 uzastopnih dana proučavana je u 2 pivotalna, randomizirana, dvostruko slijepa ispitivanja faze III kontrolirana vehikulom (KX01-AK-003 i KX01-AK-004), koja su uključivala 702 odrasla bolesnika (353 bolesnika kojima je primjenjivan tirbanibulin i 349 bolesnika kojima je primjenjivan vehikul).

Bolesnici su imali 4 do 8 klinički tipičnih, vidljivih, diskretnih, nehiperkeratotičnih, nehipertrofičnih, aktiničkih keratoznih lezija unutar ograničenog područja od 25 cm² na licu ili vlasištu. Svaki predviđeni dan doziranja, mast se nanosila na cijelo predviđeno, ograničeno područje liječenja. U skupini kojoj je primjenjivan tirbanibulin prosječna dob bila je 69 godina (raspon od 46 do 90 godina), a 96% bolesnika imalo je Fitzpatrickov tip kože I, II ili III. Djelotvornost, mjerena kao stopa potpunog (primarna mjera ishoda) i djelomično čiste liječene kože, procijenjena je na 57. dan.

Na 57. dan bolesnici liječeni tirbanibulinom imali su statistički značajno veće stope potpunog i djelomično čiste liječene kože u odnosu na bolesnike kojima je primjenjivan vehikul ($p < 0,0001$) (vidjeti Tablicu 2). Djelotvornost je bila manja kod lezija vlasišta u usporedbi s lezijama lica, iako je i dalje statistički značajna (vidi Tablicu 3).

Tablica 2: Stope potpuno i djelomično čiste liječene kože na 57. dan, ITT populacija (objedinjeni podaci za KX01-AK-003 i KX01-AK-004)

	Sveukupno (lice i vlasište)	
	tirbanibulin 10 mg/g mast (N=353)	vehikul (N=349)
Stopa potpuno (100%) čiste kože ^a	49% ^c	9%
Stopa djelomično (≥75%) čiste kože ^b	72% ^c	18%

ITT=Namjera za liječenje

- a) Stopa potpuno čiste kože definirana je kao udio bolesnika bez (nula) klinički vidljivih lezija aktiničke keratoze na liječenom području.
- b) Stopa djelomično čiste kože definirana je kao postotak bolesnika kod kojih je nestalo 75% ili više od broja početnih lezija aktiničke keratoze u liječenom području.
- c) $p < 0,0001$; u usporedbi s vehiklom primjenom Cochran-Mantel-Hansel testa stratificiranog anatomske smještajem i ispitivanjem.

Tablica 3: Stope potpuno i djelomično čiste liječene kože na 57. dan prema anatomske smještaju, ITT populaciji (objedinjeni podaci za KX01-AK-003 i KX01-AK-004)

Lokacija		Stopa potpunog (100%) čiste kože		Stopa djelomično (≥75%) čiste kože	
		tirbanibulin 10 mg/g mast (N=353)	vehikul (N=349)	tirbanibulin 10 mg/g mast (N=353)	vehikul (N=349)
Lice	n/N	133/238	23/239	185/238	49/239
	%	56%	10%	78%	21%
	(95% CI)	(49% - 62%) ^a	(6% - 14%)	(72% - 83%) ^a	(16% - 26%)
Vlasište	n/N	41/115	7/110	70/115	14/110
	%	36%	6%	61%	13%
	(95% CI)	(27% - 45%) ^a	(3% - 13%)	(51% - 70%) ^a	(7% - 20%)

CI=interval pouzdanosti; ITT=Namjera za liječenje

- a) $p < 0,0001$; u usporedbi s vehiklom primjenom Cochran-Mantel-Hansel testa stratificiranog ispitivanjem.

U pojedinačnim ispitivanjima, stope ukupno i djelomično čiste liječene kože na 57. dan (primarne i ključne sekundarne mjere ishoda u ovim ispitivanjima) bile su statistički značajno veće u skupini koja je liječena tirbanibulinom u usporedbi sa skupinom kojoj je primjenjivan vehikul ($p \leq 0,0003$), kako ukupno tako i prema liječenom mjestu (lice ili vlasište).

Dugoročna djelotvornost

Ukupno 204 bolesnika postiglo je potpuno čistu kožu od lezija aktiničke keratoze u liječenom području na 57. dan (174 liječeno tirbanibulinom i 30 liječeno vehikulom) i bili su pogodni za jednogodišnje razdoblje praćenja sigurnosti primjene i za procjenu održane djelotvornosti ocjenom lezija aktiničke keratoze u području liječenja.

Nakon godinu dana, stopa recidiva u bolesnika liječenih tirbanibulinom bila je 73%. Postojala je veća stopa recidiva kod lezija vlasišta u usporedbi s lezijama lica. Od bolesnika koji su razvili recidive, 86% ih je imalo 1 ili 2 lezije. Nadalje, 48% bolesnika koji su razvili recidive prijavili su najmanje 1 leziju koja nije identificirana u vrijeme početnog liječenja (tj. novonastale lezije ubrajane u recidive).

Rizik od napredovanja u karcinom pločastih stanica (SCC)

Do 57. dana nije bilo prijavljenih pojava SCC-a u liječenom području kod bolesnika liječenih tirbanibulinom (0 od 353 bolesnika) ili onih koji su primjenjivali vehikul (0 od 349 bolesnika). Jedan izolirani SCC u liječenom području prijavljen je kod 1 bolesnika nakon ocjene provedene na 57. dan; ispitivač je smatrao da ovaj događaj nije povezan s liječenjem tirbanibulinom.

Starija populacija

Od 353 bolesnika liječena tirbanibulinom u 2 randomizirana, dvostruko slijepa ispitivanja faze III kontrolirana vehikulom, 246 bolesnika (70%) imalo je 65 godina ili više. Nisu uočene sveukupne razlike u sigurnosti ili djelotvornosti između mlađih i starijih bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Klisyri u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju aktiničke keratoze (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Tirbanibulin mast se apsorbirala u minimalno 18 bolesnika s aktiničkom keratozom nakon topikalne primjene jednom dnevno tijekom 5 uzastopnih dana na površini od 25 cm². Koncentracije tirbanibulina u plazmi bile su niske u stanju dinamičke ravnoteže (srednja maksimalna koncentracija [C_{max}] od 0,258 ng/mL ili 0,598 nM i AUC_{0-24h} od 4,09 ng·h/mL).

Distribucija

Vezanje tirbanibulina na proteine ljudske plazme iznosi približno 88%.

Biotransformacija

In vitro, tirbanibulin se uglavnom metabolizira putem CYP3A4, a u manjoj mjeri CYP2C8. Glavni metabolički putovi su reakcije N-debenzilacije i hidrolize. Najvažniji metaboliti okarakterizirani su u bolesnika s aktiničkom keratozom u farmakokinetičkom ispitivanju maksimalne primjene, gdje su pokazali minimalnu sistemsku izloženost.

In vitro ispitivanja pokazuju da tirbanibulin ne inhibira niti inducira enzime citokroma P450 i nije inhibitor prijenosnika za efluks i unos pri maksimalnim kliničkim izloženostima.

Eliminacija

Eliminacija tirbanibulina kod ljudi nije u potpunosti okarakterizirana.

Oštećenje funkcije jetre i bubrega

Nisu provedena formalna ispitivanja tirbanibulin masti u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre ili bubrega. Zbog niske sistemske izloženosti tirbanibulinu nakon topikalne primjene tirbanibulin masti jednom dnevno tijekom 5 dana, malo je vjerojatno da će promjene u funkciji jetre ili bubrega imati utjecaja na eliminaciju tirbanibulina. Stoga se ne smatraju potrebnim prilagodbe doze (vidjeti dio 4.2).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije i toksičnosti ponovljenih doza. Tirbanibulin je bio umjereni kontakti senzibilizator kod životinja, ali to nije potvrđeno kod ljudi.

Tirbanibulin nije bio mutagen, ali je inducirao kromosomska oštećenja i mikronukleuse u ispitivanjima genotoksičnosti. Detaljna ispitivanja ukazuju da je tirbanibulin klastogen/aneugen i povezan s pragom, ispod kojeg nema indukcije genotoksičnih događaja. *In vivo*, genotoksičnost se javila pri razinama u plazmi > 20 puta većim od izloženosti ljudi u farmakokinetičkom ispitivanju maksimalne primjene.

U ispitivanjima embrio-fetalnog razvoja na štakorima i kunićima, embrionalna i fetalna toksičnost, uključujući fetalne malformacije, javile su se pri 22 puta i 65 puta većoj izloženosti od one u ljudi u farmakokinetičkom ispitivanju maksimalne primjene u ljudi. U pre- i post-natalnom istraživanju razvoja na štakorima, opaženo je smanjenje plodnosti i povećana embrio-fetalna smrtnost kod potomaka ženki kojima je primjenjivan tirbanibulin.

U ispitivanju plodnosti i ranog embrionalnog razvoja na štakorima, došlo je do smanjenja težine testisa koje je koreliralo sa smanjenim brojem spermija, smanjenom pokretljivošću spermija, povećanom incidencijom abnormalnih spermija i povećanom incidencijom degeneracije epitela sjemenskih kanalića, koja se smatra indikativnom za toksični učinak na plodnost muškaraca, a javilo se pri izloženosti 58 puta većoj od izloženosti ljudi u farmakokinetičkom ispitivanju maksimalne primjene u ljudi. Međutim, nije bilo promjena u indeksima parenja ili plodnosti za mužjake.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Propilenglikol
Glicerolmonostearat 40-55

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne odlagati u hladnjak ili zamrzavati.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Vrećice s unutarnjim slojem od linearnog polietilena male gustoće. Jedna vrećica sadrži 250 mg masti.

Pakiranja od 5 vrećica.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Vrećice treba odložiti u otpad nakon prve upotrebe.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1558/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 16. srpnja 2021

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE
SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijek u promet

Almirall Hermal GmbH
Scholtzstrasse 3
21465 Reinbek
Njemačka

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).
- Obveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja

Nositelj odobrenja dužan je, unutar navedenog vremenskog roka, provesti niže navedene mjere:

Opis	Do datuma
Ispitivanje sigurnosti primjene lijeka nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (PASS): Kako bi se dalje istražio rizik od progresije aktiničke keratoze (AK) u karcinom pločastih stanica (SCC) u odraslih bolesnika s nehiperkeratotskom, nehipertrofičnom aktiničkom keratozom (AK) liječenom tirbanibulinom, nositelj odobrenja provest će i dostaviti rezultate multicentričnog, randomiziranog, za istraživača zaslijepljenog, aktivnim	Q4 2027

lijekom kontroliranog, ispitivanja faze 4 M-14789-41, s paralelnim skupinama, koje će biti provedeno prema dogovorenom protokolu.	
---	--

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA za 10 mg/g MAST

1. NAZIV LIJEKA

Klisyri 10 mg/g mast
tirbanibulin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna vrećica sadrži 2,5 mg tirbanibulina u 250 mg masti.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Propilenglikol
Glicerolmonostearat 40-55

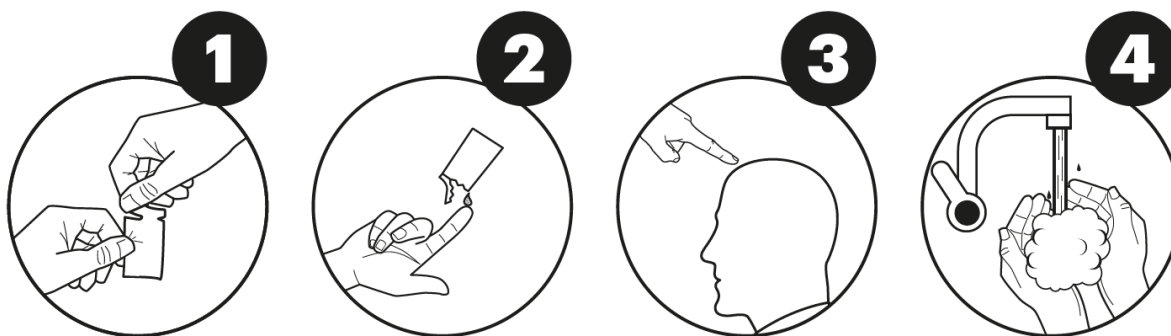
4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Mast
5 vrećica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za kožu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Samo za jednokratnu uporabu. Bacite vrećicu nakon uporabe.

Za ispis na unutrašnjoj strani poklopca kutije:



Otvorite vrećicu
Na vrh prsta istisnite malo masti
Nanesite mast na zahvaćeno područje.
Operite ruke
Za dodatne informacije pogledajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne odlagati u hladnjak ili zamrzavati.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1558/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

klisyri

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR - 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom..

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR - PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE VREĆICA
--

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Klisyri 10 mg/g mast
tirbanibulin
Za kožu

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

250 mg

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Klisyri 10 mg/g mast tirbanibulin

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Klisyri i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Klisyri
3. Kako primjenjivati Klisyri
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Klisyri
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Klisyri i za što se koristi

Klisyri sadrži djelatnu tvar tirbanibulin. Ovaj se lijek koristi za liječenje blage aktiničke keratoze u odraslih. Aktinička keratoza grubo je područje kože koje se razvilo kod ljudi koji su tijekom dugog razdoblja bili prekomjerno izloženi suncu. Klisyri se smije koristiti samo kod ravne aktiničke keratoze na licu i vlasištu.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Klisyri

Nemojte primjenjivati Klisyri

- ako ste alergični na tirbanibulin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego primijenite Klisyri

- Nemojte koristiti Klisyri dok područje koje se liječi ne zacijeli od bilo kojeg prethodnog lijeka, postupka ili kirurškog zahvata. Ne nanosite Klisyri na otvorene rane ili oštećenu kožu.
- Operite ruke ako dodirnete područje na koje ste nanijeli mast.
- Klisyri ne smije doći u oči. Ako vam slučajno uđe u oko, temeljito isperite oko s puno vode, potražite liječničku pomoć što je prije moguće i ponesite ovu uputu sa sobom.
- Mast nemojte primjenjivati na unutrašnje površine tijela, unutrašnjost nosnica, unutrašnjost uha ili na usne. Ako mast slučajno dospije na neko od ovih područja, isperite je vodom.
- Nemojte gutati ovaj lijek. Pijte puno vode ako slučajno progutate ovaj lijek, potražite liječničku pomoć i ponesite ovu uputu sa sobom.
- Obavijestite svog liječnika ako imate problema s imunološkim sustavom.
- Pripazite na pojavu novih ljuskavih crvenih mrlja, otvorenih ranica i uzdignutih ili bradavičastih izrasline oko područja liječenja. Ako primijetite bilo što od ovog, odmah se obratite svom liječniku.

- Nakon primjene Klisyrija, izbjegavajte aktivnosti koje bi mogle uzrokovati prekomjerno znojenje i izbjegavajte izlaganje sunčevoj svjetlosti što je više moguće (uključujući UV lampe i solarije). Na otvorenom nosite zaštitnu odjeću i šešire.
- Nakon primjene Klisyrija, nemojte zamatati liječeno područje.
- Nemojte nanositi više masti nego što je propisao liječnik.
- Mast nemojte nanositi više od jednom dnevno.
- Ne dopuštajte drugim ljudima ili kućnim ljubimcima da dodiruju liječeno područje otprilike sljedećih 8 sati od nanošenja masti. Ako se liječeno područje dodirne, dio tijela druge osobe ili kućnog ljubimca kojim se bilo u kontaktu treba oprati.
- Obratite se svom liječniku ako na liječenom području dobijete ozbiljne kožne reakcije na ovaj lijek (vidjeti dio 4).

Djeca i adolescenti

Nemojte davati ovaj lijek djeci i adolescentima mlađim od 18 godina jer se kod njih ne javlja aktinička keratoza.

Drugi lijekovi i Klisyri

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako primjenjujete, nedavno ste primijenili ili biste mogli primijeniti bilo koje druge lijekove.

Ako ste prethodno koristili Klisyri ili slične lijekove, obavijestite svog liječnika prije početka liječenja.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego primijenite ovaj lijek.

Lijek Klisyri se ne smije koristiti tijekom trudnoće.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ne očekuje se da će ovaj lijek imati utjecaja na vašu sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

Klisyri sadrži propilenglikol

Propilenglikol može nadražiti kožu.

3. Kako primjenjivati Klisyri

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

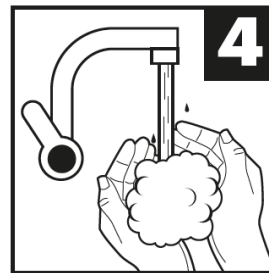
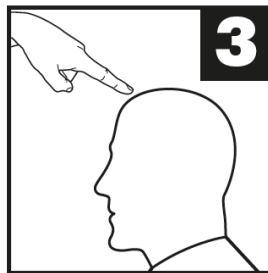
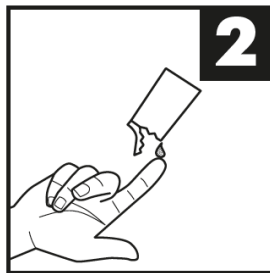
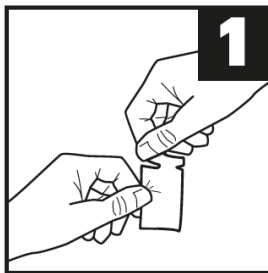
Tijekom jednog ciklusa liječenja, koji traje pet dana, ovim se lijekom može liječiti jedno područje površine do 25 cm². Ako na liječenom području ne dođe do potpunog nestanka aktiničkih keratoza za oko 8 tjedana nakon početka ciklusa liječenja ili se unutar liječenog područja razviju nove promjene (lezije), vaš liječnik treba ponovno razmotriti trenutačno liječenje, kao i druge mogućnosti liječenja.

Nanesite tanki sloj masti Klisyri na zahvaćeno područje na licu ili vlasištu jednom dnevno, 5 dana zaredom. Jedna vrećica sadrži dovoljno masti da pokrije područje koje će se liječiti. Otvorenu vrećicu nemojte spremati za kasniju upotrebu, čak i ako je u njoj ostalo još masti.

Upute za primjenu:

1. Prije nanošenja masti ruke operite vodom i sapunom.
2. Operite zahvaćeno polje blagim sapunom i vodom i nježno posušite.
3. Otvorite novu vrećicu svaki put kada primijenite ovaj lijek.
4. Otvorite vrećicu duž rupica (slika 1).
5. Na vrh prsta istisnite malo masti (slika 2).
6. Nanesite tanki sloj masti ravnomjerno na cijelo zahvaćeno polje (slika 3).
7. Odmah nakon nanošenja masti operite ruke vodom i sapunom (slika 4).

8. Područje na koje ste nanijeli mast nemojte prati ni dodirivati otprilike 8 sati. Nakon tog razdoblja liječeno područje može se oprati blagim sapunom i vodom.
9. Nakon nanošenja masti Klisyri, liječeno područje nemojte zamatati.
10. Ponovite gornje korake za svaki dan liječenja otprilike u isto doba dana.



Ako primijenite više masti Klisyri nego što ste trebali

Oprati liječeno područje blagim sapunom i vodom. Obratite se svom liječniku ili ljekarniku ako primijetite teške kožne reakcije.

Ako ste zaboravili primijeniti Klisyri

Ako propustite dozu, nanosite mast čim se sjetite, a zatim nastavite sa svojim uobičajenim rasporedom. Mast nemojte nanositi više od jednom dnevno.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Nakon primjene ovog lijeka, možete dobiti kožne nuspojave na mjestu nanošenja masti. Te se nuspojave mogu pogoršati do 8 dana nakon početka liječenja i obično nestanu u roku od 2 do 3 tjedna nakon završetka liječenja. Obratite se svom liječniku ako ove nuspojave postanu teške.

Nuspojave koje se najčešće javljaju na liječenom području:

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

Na području liječenja:

- crvenilo (eritem)
- ljuštenje kože (perutanje)
- kruste
- oticanje
- gubitak gornjeg sloja kože (erozija, ulkus)

Druge moguće nuspojave na liječenom području:

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- bol (osjetljivost, ili osjećaj pečenja)
- svrbež (pruritus)
- mjehurići (vezikule, pustule)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Klisyri

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ne odlagati u hladnjak ili zamrzavati.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici iza oznake „Rok valjanosti“ ili „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Samo za jednokratnu upotrebu. Nemojte ponovno koristiti vrećice nakon otvaranja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Klisyri sadrži

- Djelatna tvar je tirbanibulin. Jedna vrećica sadrži 2,5 mg tirbanibulina u 250 mg masti. Jedan gram masti sadrži 10 mg tirbanibulina.
- Ostali sastojci su propilenglikol i glicerolmonostearat 40-55.

Kako Klisyri izgleda i sadržaj pakiranja

Jedna vrećica lijeka Klisyri sadrži 250 mg bijele do gotovo bijele masti.

Jedna kutija sadrži 5 vrećica od polietilena / aluminijske folije.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Almirall, S.A.

Ronda General Mitre, 151

08022 Barcelona

Španjolska

Proizvođač

Almirall Hermal GmbH

Scholtzstrasse 3

21465 Reinbek

Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

**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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>