VIÐAUKI I

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Klisyri 10 mg/g smyrsli

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert gramm af smyrsli inniheldur 10 mg af tirbanibulini.
Hver skammtapoki inniheldur 2,5 mg af tirbanibulini í 250 mg af smyrsli.

Hjálparefni með þekkta verkun
Própýlenglýkól 890 mg/g smyrsli

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Smyrsli.
Hvítt eða beinhvítt smyrsli.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Klisyri er ætlað til meðferðar á svæðum með geislunarhyrningu sem er án ofþykknunar hornhúðar (non-hyperkeratotic) eða ofvaxtar (non-hypertrophic) (Olsen stig 1) í andliti eða hársverði hjá fullorðnum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Tirbanibulin smyrsli á að bera á viðkomandi svæði í andliti eða hársverði einu sinni á dag í eina meðferðarlotu sem nemur 5 samfelldum dögum. Bera skal á þunnt lag af smyrsli til að þekja meðferðarsvæði sem er allt að 25 cm^2.

Ef skammtur gleymist á sjúklingurinn að bera smyrslið á um leið og hann man eftir því og halda síðan áfram samkvæmt áætlun. Smyrslið á hins vegar ekki að bera á oftar en einu sinni á dag.

Tirbanibulin smyrsli má ekki bera á fyrr en húðin hefur gróið eftir meðferð með öðrum lyfjum, meðferð eða skurðaðgerð og ekki má bera það á opin sár eða rofna húð (sjá kafla 4.4).

Meta má lækningaáhrif um það bil 8 vikum eftir að meðferð er hafin. Ef meðferðarsvæðið hefur ekki hreinsast að fullu við eftirfylgniskoðunina, um það bil 8 vikum eftir að meðferðarlotan hófst eða síðar, skal endurmeta meðferðina og endurskoða meðhöndlunina.

Engar klínískar upplýsingar um meðferð í meira en eina meðferðarlotu sem nemur 5 samliggjandi dögum liggja fyrir (sjá kafla 4.4). Ef um endurkomu er að ræða eða nýjar skemmdir koma fram á meðferðarsvæðinu skal íhuga aðra meðferðarmöguleika.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert lifrar- eða nýrnastarfsemi

Tirbanibulin hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi. Samkvæmt klínískum, lyfjafræðilegum og *in vitro* rannsóknum er ekki þörf á skammtaaðlögun (sjá kafla 5.2).

Aldraðir

Ekki er þörf á skammtaaðlögun (sjá kafla 5.1).

Börn

Notkun Klisyri á ekki við hjá börnum við ábendingunni geislunarhyrningu.

Lyfjagjöf

Tirbanibulin smyrsli er eingöngu til notkunar útvortis. Forðast á snertingu við augu, varir og innanverðar nasir og eyru.

Hver skammtapoki er eingöngu einnota og honum skal farga eftir notkun (sjá kafla 6.6).

Læknir skal hefja meðferð og hafa eftirlit með henni.

Áður en tirbanibulin er borið á, eiga sjúklingar að þvo meðferðarsvæðið með mildri sápu og vatni og þurrka. Kreista skal svolítið af smyrsli úr einum einnota skammtapoka á fingurgóm og bera á í þunnu lagi, jafnt yfir allt meðferðarsvæðið allt að hámarksstærð meðferðarsvæðis sem nemur 25 cm^2.

Smyrslið á að bera á u.þ.b. á sama tíma á hverjum degi. Ekki skal setja umbúðir á meðferðarsvæðið eða loka því á annan hátt. Forðast skal að þvo og snerta meðferðarsvæðið í u.þ.b. 8 klst. eftir að tirbanibulin er borið á. Eftir þetta tímabil má þvo meðferðarsvæðið með mildri sápu og vatni.

Hendur á að þvo með sápu og vatni áður en og strax eftir að smyrslið er borið á.

Tirbanibulin smyrsli á að bera á andlit eða í hársvörð. Sjá upplýsingar í kafla 4.4 um ranga íkomuleið.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Röng íkomuleið

Forðast skal snertingu við augu. Tirbanibulin smyrsli getur valdið ertingu í augum. Ef lyfið kemst í snertingu við augun fyrir slysni skal tafarlaust skola augun með miklu magni af vatni og sjúklingurinn þarf að leita læknis eins fljótt og auðið er.

Tirbanibulin smyrsli má ekki taka inn. Ef það er tekið inn fyrir slysni, þarf sjúklingurinn að drekka mikið vatn og leita læknisaðstoðar.

Tirbanibulin smyrsli á ekki að bera á innanverðar nasirnar, innanverð eyrun eða á varirnar.

Ekki er ráðlegt að bera tirbanibulin smyrsli á fyrr en húðin hefur gróið eftir meðferð með öðrum lyfjum, meðferð eða skurðaðgerð og ekki má bera það á opin sár eða rofna húð þar sem vörn húðarinnar er skert (sjá kafla 4.2).

Staðbundin viðbrögð í húð

Staðbundin viðbrögð í húð á meðferðarsvæðinu, þ.m.t. roði, flögnun/hreistrun, skorpumyndun, þroti, fleiður/sár og blöðrungs-/graftarbólumyndun geta komið fyrir eftir staðbundna notkun á tirbanibulin smyrsli (sjá kafla 4.8). Ekki er víst að hægt sé að meta áhrif meðferðarinnar nægilega vel fyrr en staðbundin viðbrögð í húð hafa gengið til baka.

Útsetning fyrir sól

Vegna eðlis sjúkdómsins skal forðast eða lágmarka mikla útsetningu fyrir sólarljósi (þ.m.t. sólarlampa og ljósabekki).

Ónæmisbældir sjúklingar

Tirbanibulin smyrsli á að nota með varúð hjá ónæmisbældum sjúklingum.

Hætta á versnun yfir í húðkrabbamein

Breytingar á útliti geislunarhyrningar gætu bent til versnunar yfir í ífarandi flöguþekjukrabbamein. Skemmdir sem eru klínískt ódæmigerðar fyrir geislunarhyrningu eða sem vekja grunsemdir um illkynja meinsemd á að meðhöndla á viðeigandi hátt.

Própýlenglýkól

Própýlenglýkól getur valdið húðertingu.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum.

Á grundvelli íkomuleiðarinnar (staðbundin), skammvinnrar skömmtunar (5 dagar), lítillar altækrar útsetningar (meðalgildi C_{max} undir nanómóli) og *in vitro* gagna, eru litlar líkur á milliverkunum við tirbanibulinsmyrsli við klíníska hámarksútsetningu.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun tirbanibulins á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Tirbanibulinsmyrsli er hvorki ætlað til notkunar á meðgöngu né handa konum á barneignaraldri sem ekki nota getnaðarvarnir.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort tirbanibulin/umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólk.

Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti.

Vega þarf og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með tirbanibulinsmyrsli.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif tirbanibulinsmyrslis á frjósemi manna. Í forklínískri rannsókn á frjósemi og þroska fósturvísa snemma á fósturskeiði hjá rottum komu fram breytingar sem taldar eru benda til eiturverkana á frjósemi karldýra (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Tirbanibulinsmyrsli hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um eru staðbundin viðbrögð í húð. Staðbundin viðbrögð í húð voru m.a. roði (91%), flögnun/hreistrun (82%), skorpumyndun (46%), þroti (39%), fleiður/sár (12%) og blöðrungs-/graftarbólumyndun (8%) á notkunarstaðnum. Ennfremur hefur verið tilkynnt um kláða á notkunarstaðnum (9,1%) og verki (9,9%) á meðferðarsvæðinu.

Listi yfir aukaverkanir, settur upp í töflu

Í töflu 1 eru taldar upp aukaverkanir sem tilkynnt var um í klínískum rannsóknum. Tíðni er skilgreind sem: mjög algengar (≥1/10), algengar (≥1/100 til <1/10), sjaldgæfar (≥1/1.000 til <1/100), mjög sjaldgæfar (≥1/10.000 til <1/1.000), koma örsjaldan fyrir (<1/10.000), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 1: Aukaverkanir

MedDRA flokkun eftir líffærum	Kjörheiti	Tíðni
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Roði á notkunarstað	Mjög algengar
	Húðflysjun á notkunarstað (flögnun og hreistrun)	Mjög algengar
	Hrúður á notkunarstað (skorpumyndun)	Mjög algengar
	Þroti á notkunarstað	Mjög algengar
	Fleiður á notkunarstað (þ.m.t. sár)	Mjög algengar
	Verkur á notkunarstað[a]	Algengar
	Kláði á notkunarstað	Algengar
	Blöðrur á notkunarstað (þ.m.t. graftarbólur)	Algengar

a) Verkur á notkunarstað, þ.m.t. verkur, eymsli, stingir og sviðatilfinning á notkunarstaðnum.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Staðbundin viðbrögð í húð
Flest staðbundin viðbrögð í húð voru skammvinn og væg eða miðlungssvæsin. Tíðni staðbundinna húðviðbragða eftir notkun tirbanibulin smyrslis sem voru alvarlegri en í upphafi rannsóknarinnar voru roði (91%), flögnun/hreistrun (82%), skorpumyndun (46%), þroti (39%), fleiður/sár (12%) og blöðrungs-/graftarbólumyndun (8%). Heildartíðni alvarlegra staðbundinna viðbragða í húð var 13%. Alvarleg staðbundin viðbrögð í húð sem komu fram með tíðni > 1% voru: flögnun/hreistrun (9%), roði (6%) og skorpumyndun (2%). Ekkert þessara staðbundnu húðviðbragða krafðist meðferðar.

Almennt náðu staðbundin viðbrögð í húð hámarki 8 dögum eftir að meðferð hófst og hurfu yfirleitt innan 2 til 3 vikna eftir að meðferð með tirbanibulin smyrsli var lokið.

Kláði og verkur á meðferðarsvæði
Tilvik kláða og verkjar á meðferðarsvæði voru væg eða miðlungsmikil að alvarleika, tímabundin í eðli sínu (áttu sér yfirleitt stað á fyrstu 10 dögunum eftir upphaf meðferðar), og í flestum tilvikum þurfti ekki meðferð vegna þeirra.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu
Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmtun

Ofskömmtun tirbanibulinsmyrslis við staðbundna notkun getur valdið aukinni tíðni og alvarleika staðbundinna húðviðbragða. Ekki er búist við altækum einkennum ofskömmtunar eftir staðbundna notkun tirbanibulinsmyrslis vegna þess hversu altækt frásog tirbanibulins er lítið. Meðhöndlun ofskömmtunar skal fela í sér meðferð klínískra einkenna.

Sjá upplýsingar í kafla 4.4 um rangar íkomuleiðir.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Sýklalyf (chemotherapeutics) til staðbundinnar útvortis notkunar, önnur sýklalyf (chemotherapeutics), ATC-flokkur: D06BX03

Verkunarháttur

Tirbanibulin truflar örpíplur með beinni bindingu við túbúlín, sem veldur stöðvun frumuhringsins og stýrðum dauða frumna sem eru að fjölga sér og tengist truflun á boðleið Src týrósínkínasa.

Verkun og öryggi

Verkun og öryggi tirbanibulins sem borið var á andlit eða hársvörð í 5 daga samfleytt var rannsakað í 2 slembiröðuðum, tvíblindum, III. stigs lykilrannsóknum með samanburði við burðarefni (KX01-AK-003 og KX01-AK-004) sem tóku til 702 fullorðinna sjúklinga (353 sjúklingar fengu meðferð með tirbanibulini og 349 sjúklingar fengu meðferð með burðarefni).

Sjúklingar voru með 4 til 8 klínískt dæmigerðar, sýnilegar, stakar geislunarhyrningarskemmdir án ofþykknunar eða ofvaxtar á samliggjandi 25 cm^2 meðferðarsvæði á andliti eða í hársverði. Smyrslið var borið á allt meðferðarsvæðið hvern áætlaðan skömmtunardag. Í tirbanibulin hópnum var meðalaldurinn 69 ár (á bilinu 46 til 90 ár) og 96% sjúklinga voru með Fitzpatrick húðgerð I, II eða III. Verkun, mæld sem hlutfall sjúklinga með engar sýnilegar skemmdir (complete celarance rate) (aðalendapunktur) eða hlutfall sjúklinga með færri skemmdir (≥75% skemmda horfin) (partial celarance rate) var metin á degi 57.

Á degi 57 var hlutfall sjúklinga, sem fengu meðferð með tirbanibulini og voru með engar sýnilegar skemmdir eða færri skemmdir (≥75% skemmda horfin), tölfræðilega marktækt hærra en hlutfall sjúklinga sem fengu meðferð með burðarefni ($p<0,0001$) (sjá töflu 2). Verkun var minni á skemmdir í hársverði samanborið við skemmdir í andliti, þó að hún væri samt tölfræðilega marktæk (sjá töflu 3).

Tafla 2: Hlutfall engra skemmda og færri skemmda (≥75% skemmdir horfin) á degi 57, ITT-þýði (sameinuð gögn úr KX01-AK-003 og KX01-AK-004)

	Heildar (andlit og hársvörður)	
	Tirbanibulin 10 mg/g smyrsli (N=353)	**Burðarefni (N=349)**
Hlutfall engra skemmda (100%)[a]	49%[c]	9%
Hlutfall færri skemmda (≥75% skemmda horfin)[b]	72%[c]	18%

ITT= Meðferðarþýði (Intent-to-Treat)

a) Hlutfall engra skemmda (complete clearance rate (100%)) var skilgreint sem hlutfall sjúklinga með engar (núll) klínískt sýnilegrar geislunarhyrningarskemmdir á meðferðarsvæðinu.
b) Hlutfall færri skemmda (≥75%) (partical (≥75%) clearance rate) var skilgreint sem hlutfall sjúklinga þar sem 75% eða meira af geislunarhyrningarskemmdum á meðferðarsvæðinu sem voru til staðar í upphafi rannsóknarinnar hurfu.
c) p < 0,0001; samanborið við burðarefni samkvæmt Cochran-Mantel-Hansel prófi, sundurgreint eftir meðferðarsvæði og rannsókn.

Tafla 3: Hlutfall engra skemmda og færri skemmda (≥75% skemmda horfin) á degi 57 eftir meðferðarsvæði, ITT-þýði (sameinuð gögn úr KX01-AK-003 og KX01-AK-004)

Staðsetning	Engar skemmdir (100%)		Færri skemmdir (≥75% skemmda horfin)	
	Tirbanibulin 10 mg/g smyrsli (N=353)	**Burðarefni (N=349)**	**Tirbanibulin 10 mg/g smyrsli (N=353)**	**Burðarefni (N=349)**
Andlit n/N	133/238	23/239	185/238	49/239
% (95% CI)	56% (49% - 62%)[a]	10% (6% - 14%)	78% (72% - 83%)[a]	21% (16% - 26%)
Hársvörður n/N	41/115	7/110	70/115	14/110
% (95% CI)	36% (27% - 45%)[a]	6% (3% - 13%)	61% (51% - 70%)[a]	13% (7% - 20%)

CI=öryggisbil; ITT= Meðferðarþýði

a) p < 0,0001; samanborið við burðarefni samkvæmt Cochran-Mantel-Hansel prófi, sundurgreint eftir rannsókn.

Í stöku rannsóknunum var hlutfall engra skemmda og færri skemmda (≥75% skemmda horfin) (total and partial clearance) á degi 57 (aðal- og lykilaukaendapunktarnir í þessum rannsóknum) tölfræðilega marktækt hærri í hópnum sem fékk tirbanibulin samanborið við burðarefnishópinn (p≤0,0003), bæði í heildina og samkvæmt meðferðarsvæðum (andlit eða hársvörður).

Langtímaverkun
Hjá alls 204 sjúklingum voru geislunarhyrningarskemmdir alveg horfnar á meðferðarsvæðinu á degi 57 (174 sem fengu meðferð með tirbanibulini og 30 sem fengu meðferð með burðarefni) og voru ákjósanlegir til skráningar í 1-árs eftirfylgnitímabil til eftirlits með öryggi og mats á viðvarandi verkun með mati á geislunarhyrningarskemmdum á meðferðarsvæðinu.

Endurkoma eftir eitt ár hjá sjúklingum sem fengu meðferð með tirbanibulini var 73%. Tíðni endurkomu skemmda var hærri í hársverði en í andliti. Af sjúklingunum sem fengu endurkomu voru 86% annaðhvort með 1 eða 2 skemmdir. Að auki tilkynntu 48% sjúklinga sem fengu endurkomu um a.m.k. eina skemmd sem ekki greindist við upphafsmeðferðina (þ.e. nýjar skemmdir sem skráðar voru sem endurkoma).

Hætta á versnun yfir í flöguþekjukrabbamein
Á degi 57 hafði ekki verið tilkynnt um flöguþekjukrabbamein á meðferðarsvæðinu hjá sjúklingum sem fengu meðferð með tirbanibulini (0 af 353 sjúklingum) eða burðarefni (0 af 349 sjúklingum). Tilkynnt

var um eitt einangrað tilvik flöguþekjukrabbameins á meðferðarsvæði hjá einum sjúklingi eftir matið á degi 57, rannsóknaraðilar töldu tilvikið ekki tengjast meðferð með tirbanibulini.

Aldraðir

Af sjúklingunum 353 sem fengu meðferð með tirbanibulini í 2 slembiröðuðum, tvíblindum III. stigs rannsóknum með samanburði við burðarefni voru 246 sjúklingar (70%) 65 ára eða eldri. Enginn heildarmunur á öryggi eða verkun kom fram á milli yngri og eldri sjúklinga.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Klisyri hjá öllum undirhópum barna við meðferð á geislunarhyrningu (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Frásog tirbanibulinsmyrslis var í lítið hjá 18 sjúklingum með geislunarhyrningu eftir staðbundna notkun einu sinni á dag í 5 daga samfleytt á 25 cm^2 svæði. Plasmaþéttni tirbanibulins var lág við jafnvægi (meðalhámarksþéttni [C_{max}] sem nam 0,258 ng/ml eða 0,598 nM og $AUC_{0\text{-}24klst.}$ sem nam 4,09 ng·klst./ml).

Dreifing

Próteinbinding tirbanibulins við plasmaprótein manna er um það bil 88%.

Umbrot

In vitro fara umbrot tirbanibulins aðallega fram fyrir tilstilli CYP3A4 og í minna mæli fyrir tilstilli CYP2C8. Helstu efnaskiptaleiðirnar eru N-afbenzýlun og vatnsrofshvörf. Mikilvægustu umbrotsefnin voru greind hjá sjúklingum með geislunarhyrningu í rannsókn á lyfjahvörfum við hámarksnotkun og sýndu altæka lágmarksútsetningu.

In vitro rannsóknir sýna að tirbanibulin hamlar hvorki né virkjar sýtókróm P450 ensím og er ekki hemill útflæðis- eða upptökuferja við klíníska hámarksútsetningu.

Brotthvarf

Brotthvarf tirbanibulins hjá mönnum hefur ekki verið fyllilega skilgreint.

Skert lifrar- og nýrnastarfsemi
Engar formlegar rannsóknir hafa verið gerðar á tirbanibulinsmyrsli hjá sjúklingum með skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi. Vegna lítillar altækrar útsetningar fyrir tirbanibulini eftir staðbundna notkun tirbanibulinsmyrslis einu sinni á dag í 5 daga er ólíklegt að breytingar á lifrar- eða nýrnastarfsemi hafi áhrif á brotthvarf tirbanibulins. Því er ekki talin þörf á aðlögun skammta (sjá kafla 4.2).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi og eiturverkunum eftir endurtekna skammta.
Tirbanibulin var miðlungsmikill snertiofnæmisvaldur hjá dýrum en þetta var ekki staðfest hjá mönnum.

Tirbanibulin var ekki stökkbreytandi en framkallaði litningaskemmdir og örkjarna í rannsóknum á eiturverkunum á erfðaefni. Ítarlegar rannsóknir bentu til þess að tirbanibulin sé

litningasundrandi/mislitnunarvaldandi (clastogenic/aneugenic) og tengt viðmiðunarmörkum, en undir þeim verða engar eiturverkanir á erfðaefni. *In vivo* komu eiturverkanir á erfðaefni fram við plasmaþéttni sem var >20-falt hærri en útsetning hjá mönnum í rannsókn á lyfjahvörfum við hámarksnotkun.
Í rannsóknum á þroska fósturvísis og fósturs hjá rottum og kanínum komu eiturverkanir á fósturvísa og fóstur fram, þar með talið vansköpun fósturs, við 22-falda og 65-falda útsetningu hjá mönnum í rannsókn á lyfjahvörfum við hámarksnotkun. Í rannsókn á þroska fyrir og eftir fæðingu hjá rottum kom í ljós skert frjósemi og hækkað dánarhlutfall fósturvísa og fóstra hjá afkvæmum meðhöndlaðra kvendýra.

Í rannsókn á frjósemi og snemma á þroskaskeiði fósturvísa hjá rottum kom fram minnkuð þyngd eistna sem tengist fækkun sæðisfrumna, minni hreyfanleika sæðisfrumna, aukinni tíðni óeðlilegra sæðisfrumna og aukinni tíðni hrörnunar í þekjuvef sáðpípla, sem talin var til marks um eiturverkanir á frjósemi karla, sem sást við 58-falda útsetning hjá mönnum í rannsókn á lyfjahvörfum við hámarksnotkun. Engar breytingar komu þó fram á pörunar- eða frjósemisstuðlum karldýra.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Própýlenglýkól
Glýserólmónósterat 40-55

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Má ekki geyma í kæli. Má ekki frjósa.

6.5 Gerð íláts og innihald

Skammtapokar með innra lagi af línulegu lágþéttni pólýetýleni. Hver skammtapoki inniheldur 250 mg af smyrsli.

Pakkning með 5 skammtapokum.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Skammtapokum skal farga eftir fyrstu notkun.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/21/1558/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 16. júlí 2021

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu http://www.ema.europa.eu.

VIÐAUKI II

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Almirall Hermal GmbH
Scholtzstrasse 3
21465 Reinbek
Þýskaland

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:
- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

- **Skylda til aðgerða eftir útgáfu markaðsleyfis**

Markaðsleyfishafi skal ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	**Tímamörk**
Rannsókn á öryggi lyfs sem gerð er eftir veitingu markaðsleyfis (PASS): Til þess að rannsaka nánar hættuna á versnun geislunarhyrningar (actinic keratosis) yfir í flöguþekjukrabbamein hjá fullorðnum sjúklingum með geislunarhyrningu án ofþykknunar hornhúðar (non-hyperkeratotic) og án ofvaxtar (non-hypertrophic) sem fá meðferð með tirbanibulini, skal markaðsleyfishafi framkvæma og skila inn niðurstöðum úr rannsókn M-14789-4, 4. stigs fjölsetra, slembiraðaða, einblinda (rannsakandi blindaður) samanburðarrannsókn með virku samanburðarlyfi gerða hjá samhliða hópum samkvæmt samþykktri rannsóknaráætlun.	Q4 2027

VIÐAUKI III

ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA MEÐ 10 mg/g AF SMYRSLI

1. HEITI LYFS

Klisyri 10 mg/g smyrsli
tirbanibulin

2. VIRK(T) EFNI

Hver skammtapoki inniheldur 2,5 mg af tirbanibulini í 250 mg af smyrsli.

3. HJÁLPAREFNI

Própýlenglýkól
Glýserólmónósterat 40-55

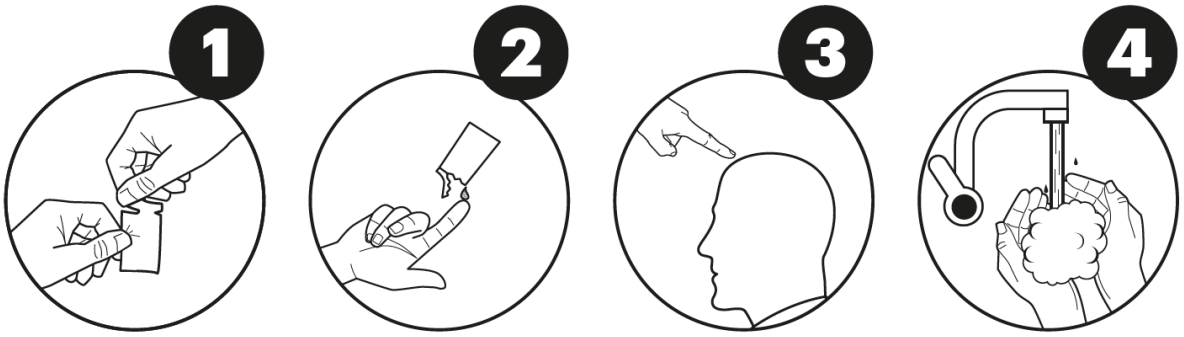
4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Smyrsli
5 skammtapokar

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar á húð
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Eingöngu einnota. Fargið skammtapokanum eftir notkun.

Til að prenta innan á lok öskjunnar:



Opnið skammtapokann
Kreistið svolítið smyrsli á fingurgóminn
Berið smyrslið á viðkomandi svæði
Þvoið hendurnar
Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Má ekki geyma í kæli. Má ekki frjósa.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/21/1558/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

klisyri

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

SKAMMTAPOKI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Klisyri 10 mg/g smyrsli
tirbanibulin
Til notkunar á húð

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

250 mg

6. ANNAÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Klisyri 10 mg/g smyrsli
tirbanibulin

▼Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.
- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Klisyri og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Klisyri
3. Hvernig nota á Klisyri
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Klisyri
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Klisyri og við hverju það er notað

Klisyri inniheldur virka efnið tirbanibulin. Það er notað til meðferðar við mildri geislunarhyrningu hjá fullorðnum. Geislunarhyrning er gróft húðsvæði sem hefur myndast hjá fólki sem hefur verið útsett fyrir of miklu sólarljósi í langan tíma. Klisyri á eingöngu að nota við flatri geislunarhyrningu í andliti og hársverði.

2. Áður en byrjað er að nota Klisyri

Ekki má nota Klisyri
- ef um er að ræða ofnæmi fyrir tirbanibulini eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur
Leitið ráða hjá lækninum eða lyfjafræðingi áður en Klisyri er notað.
- Ekki má nota Klisyri fyrr en svæðið sem á að meðhöndla hefur gróið vegna fyrri lyfjanotkunar, meðferða eða skurðaðgerða. Ekki má bera Klisyri á opin sár eða rofna húð.
- Þvoið hendur ef svæðið með smyrslinu hefur verið snert.
- Forðist að fá Klisyri í augun. Ef lyfið fer í auga fyrir slysni, skal tafarlaust skola augað með miklu vatni, leita læknishjálpar eins fljótt og auðið er og hafa þennan fylgiseðil meðferðis.
- Berið smyrslið ekki á innvortis, á innanverðar nasirnar, á innanverð eyrun eða á varirnar. Ef smyrslið fer fyrir slysni á eitthvert þessara svæða skal þvo það af með því að skola með vatni.
- Ekki má gleypa lyfið. Ef lyfið er gleypt fyrir slysni skal drekka mikið af vatni, leita læknishjálpar og hafa fylgiseðilinn meðferðis.
- Látið lækninn vita ef þú ert með vandamál tengd ónæmiskerfinu.

- Verið vakandi fyrir nýjum hreistruðum rauðum blettum, opnum sárum og upphleyptum eða vörtulíkum vexti umhverfis meðferðarsvæðið. Ef vart verður við eitthvað af þessu skal tafarlaust hafa samband við lækni.
- Eftir notkun Klisyri skal forðast iðju sem gæti valdið of mikilli svitamyndun og forðast sólarljós eins mikið og mögulegt er (þ.m.t. sólarlampa og ljósabekki). Nota skal fatnað til verndar og hatt úti við.
- Ekki má hylja meðferðarsvæðið með umbúðum eftir notkun Klisyri.
- Ekki má bera á meira smyrsli en læknir hefur ráðlagt.
- Ekki má bera smyrslið á oftar en einu sinni á dag.
- Ekki má leyfa öðru fólki eða gæludýrum að snerta meðferðarsvæðið í u.þ.b. 8 klukkustundir eftir að smyrslið er borið á. Ef meðhöndlaða svæðið er snert, þarf að þvo svæðið á hinum aðilanum eða gæludýrinu sem komst í snertingu við svæðið.
- Hafið samband við lækninn ef viðbrögð við lyfinu koma fram í húðinni á meðferðarsvæðinu, sem verða alvarleg (sjá kafla 4).

Börn og unglingar
Ekki má gefa börnum og unglingum yngri en 18 ára lyfið vegna þess að þau fá ekki geislunarhyrningu.

Notkun annarra lyfja samhliða Klisyri
Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Ef Klisyri eða sambærileg lyf hafa áður verið notuð, skal láta lækni vita áður en meðferðin er hafin.

Meðganga, brjóstagjöf og frjósemi
Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá lækninum áður en lyfið er notað.
Ekki má nota Klisyri á meðgöngu.

Akstur og notkun véla
Ekki er búist við að lyfið hafi nein áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

Klisyri inniheldur própýlenglýkól
Própýlenglýkól getur valdið húðertingu.

3. Hvernig nota á Klisyri

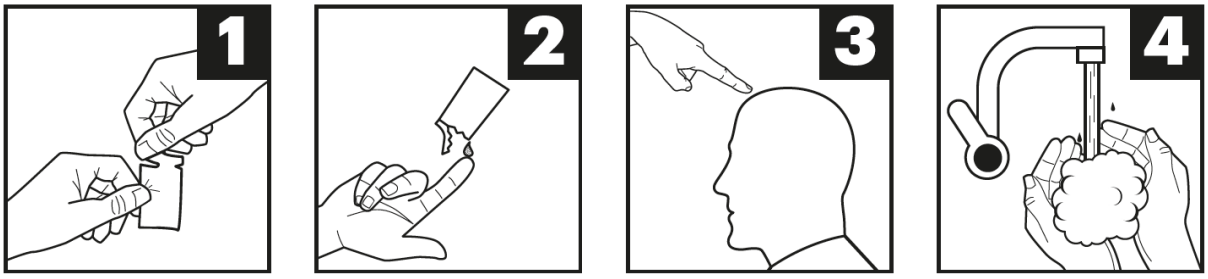
Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækninum eða lyfjafræðingi.

Lyfið er ætlað til meðferðar á svæði sem er allt að 25 cm^2 að stærð og eingöngu í eina meðferðarlotu sem tekur fimm daga. Ef skemmdir á meðferðarsvæðinu hafa ekki horfið að fullu u.þ.b. 8 vikum eftir að meðferðarlota hófst, eða nýjar skemmdir myndast á meðferðarsvæðinu, á læknirinn að endurmeta meðferðin og önnur meðferðarúrræði tekin til athugunar.

Berið þunnt lag af Klisyri á viðkomandi svæði í andliti eða hársverði einu sinni á dag, 5 daga í röð. Einn skammtapoki inniheldur nægilegt smyrsli til að þekja meðferðarsvæðið. Geymið ekki opna skammtapokann til að nota síðar, jafnvel þótt ennþá sé smyrsli eftir.

Notkunarleiðbeiningar:
1. Þvoið hendurnar með sápu og vatni áður en smyrslið er borið á.
2. Þvoið meðferðarsvæðið með mildri sápu og vatni og þurrkið það varlega.
3. Opnið nýjan skammtapoka í hvert skipti sem lyfið er borið á.
4. Opnið skammtapokann eftir rifgötuninni (mynd 1).
5. Kreistið út svolítið smyrsli á fingurgóminn (mynd 2).
6. Berið þunnt lag af smyrsli jafnt yfir allt meðferðarsvæðið (mynd 3).

7. Þvoið hendurnar með sápu og vatni strax eftir að smyrslið er borið á (mynd 4).
8. Ekki þvo eða snerta meðferðarsvæðið í u.þ.b. 8 klukkustundir. Eftir þennan tíma má þvo meðferðarsvæðið með mildri sápu og vatni.
9. Ekki hylja meðferðarsvæðið með umbúðum eftir að Klisyri hefur verið borið á.
10. Endurtakið ofangreind skref fyrir hvern meðferðardag á svipuðum tíma dagsins.



Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um
Þvoið meðferðarsvæðið með mildri sápu og vatni. Leitið upplýsinga hjá lækni eða lyfjafræðingi ef um alvarleg húðviðbrögð er að ræða.

Ef gleymist að nota Klisyri
Ef skammtur gleymist skal bera smyrslið á um leið og munað er eftir því og halda síðan áfram samkvæmt áætlun. Ekki má bera smyrslið á oftar en einu sinni á dag.

Leitið til læknis eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Eftir notkun lyfsins geta komið fram aukaverkanir á húðinni þar sem smyrslið var borið á. Þessar aukaverkanir geta versnað í allt að 8 daga eftir að meðferð er hafin og ganga venjulega til baka innan 2 til 3 vikna eftir að meðferðinni er hætt. Hafið samband við lækni ef þessar aukaverkanir verða alvarlegar.

Algengustu aukaverkanir á meðferðarsvæðinu:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)
- roði
- hreistrun í húð (flögnun)
- hrúður (skorpumyndun)
- þroti
- eyðing á efsta lagi húðarinnar (fleiður, sár)

Aðrar hugsanlegar aukaverkanir á meðferðarsvæðinu:

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)
- verkur (eymsli, stingir eða sviðatilfinning)
- kláði
- blöðrur (blöðrungar, graftarbólur)

Tilkynning aukaverkana
Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Klisyri

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Má ekki geyma í kæli. Má ekki frjósa.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á ytri öskjunni og merkimiðanum á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Eingöngu einnota. Ekki má nota skammtapokana aftur þegar þeir hafa verið opnaðir.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Klisyri inniheldur
- Virka innihaldsefnið er tirbanibulin. Hver skammtapoki inniheldur 2,5 mg af tirbanibulini í 250 mg af smyrsli. Hvert gramm af smyrsli inniheldur 10 mg af tirbanibulini.
- Önnur innihaldsefni eru própýlenglýkól og glýserólmónósterat 40-55.

Lýsing á útliti Klisyri og pakkningastærðir
Hver Klisyri-skammtapoki inniheldur 250 mg af hvítu eða beinhvítu smyrsli.
Hver askja inniheldur 5 skammtapoka úr pólýetýleni/álþynnu.

Markaðsleyfishafi
Almirall, S.A.
Ronda General Mitre, 151
08022 Barcelona
Spánn

Framleiðandi
Almirall Hermal GmbH
Scholtzstrasse 3
21465 Reinbek
Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu http://www.ema.europa.eu.