**I PRIEDAS**

**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

▼Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėsena. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Klisyri 10 mg/g tepalas

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename grame tepalo yra 10 mg tirbanibulino.
Kiekviename paketėlyje yra 2,5 mg tirbanibulino 250 mg tepalo.

Pagalbinė (-s) medžiaga (-os), kurios (-ių) poveikis žinomas:
propilenglikolis 890 mg/g tepalo.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Tepalas.
Baltas arba balkšvas tepalas.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Klisyri skirtas vietiniam suaugusiųjų veido ir galvos odos nehiperkeratozinės, nehipertrofinės aktininės keratozės (1 klasės pagal Olsen) gydymui.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Tirbanibulino tepalu reikia vieną kartą per parą patepti pažeistą veido arba galvos odos sritį; vienas gydymo ciklas trunka 5 dienas iš eilės. Gydomą iki 25 $cm^2$ pločio sritį reikia padengti plonu tepalo sluoksniu.

Praleidus dozę pacientas turi užtepti tepalą iškart, kai tik prisimena, o po to tęsti vartojimą įprasta tvarka. Tačiau tepalo negalima tepti daugiau kaip kartą per parą.

Tirbanibulino tepalu galima tepti tik odai pasveikus po bet kokio ankstesnio vaistinio preparato pavartojimo, procedūros arba chirurginės operacijos; juo negalima tepti atvirų žaizdų arba pažeistos odos (žr. 4.4 skyrių).

Terapinį poveikį galima įvertinti praėjus maždaug 8 savaitėms po gydymo pradžios. Jeigu tolesnio stebėjimo metu, praėjus maždaug 8 savaitėms po gydymo ciklo pradžios arba vėliau gydytos sritys nėra visiškai švarios, gydymą reikia pakartotinai įvertinti ir persvarstyti gydymo galimybes.

Klinikinių domenų apie gydymą ilgiau nei 1 gydymo kursą (5 dienas iš eilės) nėra (žr. 4.4 skyrių). Jei gydomoje srityje pasikartoja arba atsiranda naujų odos pažeidimų, reikėtų apsvarstyti kitas gydymo galimybes.

Specialios populiacijos

*Kepenų ar inkstų funkcijos sutrikimas*

Pacientams, kurių inkstų arba kepenų funkcija sutrikusi, tirbanibulino poveikis netirtas. Remiantis klinikine farmakologija ir *in vitro* tyrimais, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

*Senyvi pacientai*

Dozės koreguoti nereikia (žr. 5.1 skyrių).

*Vaikų populiacija*

Klisyri neskiriamas vaikų populiacijai pagal aktininės keratozės indikaciją.

Vartojimo metodas

Tirbanibulino tepalas skirtas vartoti tik išoriškai. Reikia vengti sąlyčio su akimis, lūpomis, šnervių ar ausų viduje.

Kiekvienas paketėlis yra tik vienkartinio naudojimo ir po panaudojimo turi būti išmestas (žr. 6.6 skyrių).

Gydymą turi pradėti ir stebėti gydytojas.

Prieš tepdamiesi tirbanibulino tepalu pacientai turi nuplauti gydomą vietą švelniu muilu su vandeniu ir nusausinti ją. Truputėlį tepalo iš vieno vienkartinio paketėlio reikia išspausti ant piršto galo ir plonu sluoksniu tolygiai užtepti ant ne daugiau kaip iki 25 $cm^2$ ploto gydomos srities.

Tepalą reikia tepti kasdien maždaug tuo pačiu laiku. Gydomos vietos nereikia aprišti ar kitaip uždengti. Maždaug 8 valandas po tirbanibulino tepalo užtepimo gydytos vietos negalima plauti ir liesti. Minėtam laikui praėjus gydytą vietą galima nuplauti švelniu muilu ir vandeniu.

Prieš pat tepant tepalą ir po to rankas reikia nusiplauti muilu ir vandeniu.

Tirbanibulino tepalas skirtas vartojimui ant veido ar galvos odos. Nurodymus dėl klaidingų vartojimo metodų žr. 4.4 skyriuje.

## 4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

## 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Klaidingas vartojimo būdas

Reikia vengti patekimo į akis. Tirbanibulino tepalas gali sukelti akių sudirginimą. Jeigu netyčia patektų į akis, jas reikia nedelsiant plauti dideliu kiekiu vandens ir pacientas kaip galima greičiau turi kreiptis medicininės pagalbos.

Tirbanibulino tepalo negalima nuryti. Jeigu netyčia nuryjama, pacientas turi gerti daug vandens ir kreiptis medicininės pagalbos.

Tirbanibulino tepalo negalima tepti šnervėse, ausyse arba ant lūpų.

Tirbanibulino tepalą rekomenduojama tepti tik odai pasveikus po bet kokio ankstesnio vaistinio preparato pavartojimo, procedūros arba chirurginės operacijos; juo negalima tepti atvirų žaizdų arba pažeistos odos, kur nebėra jos apsauginio sluoksnio (žr. 4.2 skyrių).

Vietinės odos reakcijos

Užtepus tirbanibulino tepalo gali atsirasti vietinių gydomos srities odos reakcijų, įskaitant eritemą, pleiskanojimą / lupinėjimąsi, plutelės susidarymą, tinimą, eroziją / opėjimą ir pūslėjimą (žr. 4.8 skyrių). Gydymo poveikį galima tinkamai įvertinti tik vietinėms odos reakcijoms praėjus.

Saulės poveikis

Dėl ligos pobūdžio reikia vengti arba iki minimumo sumažinti buvimą saulėje (įskaitant soliariumą).

Pacientai, kuriems yra imuninės sistemos sutrikimų

Tirbanibulino tepalą reikia atsargiai vartoti pacientams, kuriems yra imuninės sistemos sutrikimų.

Progresavimo į odos vėžį rizika

Aktininės keratozės išvaizdos pokyčiai gali reikšti progresavimą į invazinę plokščialąstelinę karcinomą. Kliniškai netipinius aktininės keratozės pažeistos odos pakitimus arba įtartinus piktybinius navikus reikėtų tinkamai gydyti.

Propilenglikolis

Propilenglikolis gali sukelti odos sudirginimą.

## 4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Nebuvo atlikta jokių sąveikos tyrimų.

Atsižvelgiant į vartojimo būdą (vietiškai), trumpą vartojimo trukmę (5 dienos), mažą sisteminę ekspoziciją (subnanomolinį vidutinį $C_{max}$) ir *in vitro* gautus duomenis, esant maksimaliai klinikinei ekspozicijai sąveikos su tirbanibulino tepalu galimybė maža.

## 4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie tirbanibulino vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Tirbanibulino tepalo nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingo amžiaus moterims, kurios nevartoja kontracepcijos priemonių.

Žindymas

Nežinoma, ar tirbanibulinas / metabolitai išsiskiria į motinos pieną.

Pavojaus žindomiems naujagimiams / kūdikiams negalima atmesti.

Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą ar nutraukti / susilaikyti nuo gydymo tirbanibulino tepalu.

Vaisingumas

Nėra duomenų apie tirbanibulino tepalo poveikį žmogaus vaisingumui. Neklinikiniame vaisingumo ir ankstyvojo embriono vystymosi tyrime su žiurkėmis pokyčiai buvo laikomi rodantys toksiškumą patinų vaisingumui (žr. 5.3 skyrių).

## 4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Tirbanibulino tepalas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

## 4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias gauta daugiausiai pranešimų, buvo vietinės odos reakcijos. Vietinės odos reakcijos buvo eritema (91%), pleiskanojimas / lupinėjimasis (82%), plutelės susidarymas (46%), tinimas (39%), erozija / opėjimas (12%) ir pūslėjimas (8%) gydomoje vietoje. Be to, buvo pranešta apie niežėjimą (9,1%) ir skausmą (9,9%) gydomoje vietoje.

Nepageidaujamų reiškinių santrauka lentelėje

1 lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos, apie kurias buvo pranešta klinikinių tyrimų metu. Dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas (≥1/10); dažnas (nuo ≥1/100 iki < 1/10); nedažnas (nuo ≥1/1,000 iki <1/100); retas (nuo ≥1/10,000 iki <1/1,000); labai retas (<1/10,000) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

**1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos**

| MedDRA organų sistemos klasė | Tinkamiausias terminas | Dažnis |
|---|---|---|
| Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai | Vartojimo vietos eritema | Labai dažnas |
| | Vartojimo vietos eksfoliacija (pleiskanojimas ir lupinėjimasis) | Labai dažnas |
| | Šašai vartojimo vietoje (plutelės susidarymas) | Labai dažnas |
| | Vartojimo vietos tinimas | Labai dažnas |
| | Vartojimo vietos erozija (įskaitant opas) | Labai dažnas |
| | Vartojimo vietos skausmas[a] | Dažnas |
| | Vartojimo vietos niežėjimas | Dažnas |
| | Vezikulės vartojimo vietoje (įskaitant pūsleles) | Dažnas |

a) Skausmui vartojimo vietoje priskiriamas skausmas, jautrumas, badymo ir deginimo pojūtis gydomoje vietoje.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

*Vietinės odos reakcijos*
Dauguma vietinių odos reakcijų buvo laikinos ir silpnos arba vidutinio sunkumo. Po tirbanibulino tepalo užtepimo vietinės odos reakcijos, kurių sunkumo laipsnis buvo didesnis nei per pradinį įvertinimą, buvo eritema (91%), pleiskanojimas / lupinėjimasis (82%), plutelės susidarymas (46%), tinimas (39%), erozija / opėjimas (12%) ir pūslėjimas (8%). Bendras sunkių vietinių odos reakcijų dažnis - 13%. Sunkios vietinės odos reakcijos, kurių dažnis buvo >1% buvo: pleiskanojimas / lupinėjimasis (9%), eritema (6%) ir plutelės susidarymas (2%). Nė vienai iš vietinių odos reakcijų neprireikė gydymo.

Apskritai vietinės odos reakcijos stipriausios būdavo praėjus 8 dienoms nuo gydymo pradžios ir paprastai išnykdavo per 2–3 savaites po gydymo tirbanibulino tepalu pabaigos.

*Vartojimo vietos niežėjimas ir skausmas*
Vartojimo vietos niežėjimas ir skausmas buvo lengvo ar vidutinio sunkumo, trumpalaikio pobūdžio (dažniausiai pasireiškė per pirmąsias 10 dienų nuo gydymo pradžios), ir daugumai jų gydyti nereikėjo.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas
Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

### 4.9 Perdozavimas

Ant odos vartojamo tirbanibulino tepalo perdozavimas gali sukelti vietinių odos reakcijų dažnio ir sunkumo padidėjimą. Po tirbanibulino tepalo vartojant ant odos, sisteminių perdozavimo požymių nenumatoma, nes tirbanibulino sisteminė absorbcija maža. Perdozavimo padariniai šalinami gydant klinikinius simptomus.

Informaciją dėl klaidingų vartojimo metodų žr. 4.4 skyriuje.

## 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

### 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – Antibiotikai ir dermatologinės paskirties chemoterapiniai vaistiniai preparatai, kiti chemoterapiniai vaistiniai preparatai, ATC kodas – D06BX03

Veikimo mechanizmas

Tirbanibulinas sutrikdo mikrovamzdelius, tiesiogiai jungdamasis prie tubulino, kuris sukelia ląstelių ciklo sustojimą ir besidauginančių ląstelių apoptozinę mirtį, ir yra susijęs su Src tirozino kinazės signalų sutrikdymu.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Ant veido ir galvos odos 5 dienas iš eilės tepamo tirbanibulino veiksmingumas ir saugumas buvo tirtas 2 pagrindiniuose randomizuotuose dvigubai koduotuose placebu kontroliuojamuose III fazės tyrimuose (KX01-AK-003 ir KX01-AK-004), kuriuose dalyvavo 702 suaugę pacientai (353 pacientai buvo gydyti tirbanibulinu, o 349 – placebu).

Pacientai turėjo po 4–8 kliniškai tipinius matomus atskirus nehiperkeratoziškus ir nehipertrofiškus odos pažeidimus dėl aktininės keratozės ant veido ir galvos odos, kurių ištisinė gydomoji sritis iki 25 $cm^2$. Kiekvieną planinę vartojimo dieną tepalu buvo tepama visa gydomoji sritis. Tirbanibulino grupėje amžiaus vidurkis buvo 69 metai (intervalas – nuo 46 iki 90 metų), o 96% pacientų oda buvo I, II arba III tipo pagal Fitzpatrick klasifikaciją. Veiksmingumas, matuojamas visiško (pagrindinė vertinamoji baigtis) ir dalinio išgydymo dažniu, buvo įvertintas 57 dieną.

57 dieną, tirbanibulinu gydytų pacientų visiško arba dalinio išgijimo dažnis buvo statistiškai reikšmingai didesnis už placebu gydytų pacientų ($p < 0,0001$) (žr. 2 lentelę). Veiksmingumas galvos odos pakitimams buvo mažesnis nei veido pakitimams, bet vis tiek statistiškai reikšmingas (žr. 3 lentelę).

**2 lentelė. Visiškas arba dalinis išgijimo dažnis 57 dieną; NG populiacija (KX01-AK-003 ir KX01-AK-004 kauptiniai duomenys)**

| | **Bendrai (veido ir galvos odos)** | |
|---|---|---|
| | **Tirbanibulino 10 mg/g tepalas (N=353)** | **Placebas (N=349)** |
| Visiško (100%) išgijimo dažnis[a] | 49%[c] | 9% |
| Dalinio (≥75%) išgijimo dažnis[b] | 72%[c] | 18% |

NG – numatyta gydyti

a) Visiško išgijimo dažnis buvo apibrėžiamas kaip dalis pacientų, kurių gydomojoje srityje neliko kliniškai matomų aktininės keratozės pažeistos odos pakitimų (nulis).
b) Dalinio išgijimo dažnis buvo apibrėžiamas kaip procentinė dalis pacientų, kurių gydomojoje srityje buvo pagydyta 75% ir daugiau per pradinį įvertinimą buvusių aktininės keratozės pažeistos odos pakitimų.
c) p<0,0001; palyginti su placebu pagal Cochran-Mantel-Hansel modelį, stratifikuojant pagal anatominę vietą ir tyrimą.

**3 lentelė. Visiško ir dalinio išgijimo dažnis 57 dieną pagal anatominę vietą; NG populiacija (KX01-AK-003 ir KX01-AK-004 kauptiniai duomenys)**

| **Vieta** | **Visiško (100%) išgijimo dažnis** | | **Dalinio (≥75%) išgijimo dažnis** | |
|---|---|---|---|---|
| | **Tirbanibulino 10 mg/g tepalas (N=353)** | **Placebas (N=349)** | **Tirbanibulino 10 mg/g tepalas (N=353)** | **Placebas (N=349)** |
| Veidas n/N | 133/238 | 23/239 | 185/238 | 49/239 |
| % | 56% | 10% | 78% | 21% |
| (95%PI) | (49% – 62%)[a] | (6% – 14%) | (72% – 83%)[a] | (16% – 26%) |
| Galvos oda n/N | 41/115 | 7/110 | 70/115 | 14/110 |
| % | 36% | 6% | 61% | 13% |
| (95%PI) | (27% – 45%)[a] | (3% – 13%) | (51% – 70%)[a] | (7% – 20%) |

NG – numatyta gydyti; PI – pasikliautinasis intervalas

a) p < 0,0001; palyginti su placebu pagal Cochran-Mantel-Hansel modelį, stratifikuojant pagal tyrimą.

Atskiruose tyrimuose visiško ir dalinio išgijimo dažnis 57 dieną (šių tyrimų pirminė ir pagrindinė antrinė vertinamosios baigtys) buvo statistiškai reikšmingai didesnis tirbanibulinu gydytoje grupėje, palyginti su placebo grupe (p≤0,0003), tiek apskritai, tiek pagal gydymo vietą (veido arba galvos oda).

*Ilgalaikis veiksmingumas*
57 dieną iš viso 204 pacientų gydomojoje srityje visiškai neliko aktininės keratozės pažeistos odos pakitimų (174 gydyti tirbanibulinu ir 30 gydyti placebu) ir jie buvo tinkami 1 metų trukmės tolesnio saugumo stebėjimui ir veiksmingumo išlikimo įvertinimui pagal aktininės keratozės pažeistos odos pakitimus gydomojoje srityje.

Po vienerių metų tirbanibulinu gydytų pacientų pasikartojimo dažnis buvo 73%. Galvos odos pakitimų pasikartojimo dažnis buvo didesnis nei veido pakitimų. Iš pacientų, kuriems pažeidimai atsinaujino, 86% atsirado 1 arba 2 pažeidimai. Be to, 48% pacientų, kuriems pasireiškė recidyvai, pranešė bent apie 1 pažeidimą, kuris nebuvo nustatytas pradinio gydymo metu (t. y. tai buvo naujai atsiradę pažeidimai, laikyti atsinaujinusiais pažeidimais).

*Progresavimo į plokščialąstelinę karcinomą (PLK) rizika*
57 dieną nebuvo gauta pranešimų apie PLK tirbanibulinu (0 iš 353 pacientų) arba placebu (0 iš 349 pacientų) gydytų pacientų gydomojoje srityje. Po 57 dienos įvertinimo buvo pranešta apie vieną

izoliuotą PLK gydomojoje srityje; šis atvejis tyrėjo buvo įvertintas kaip nesusijęs su gydymu tirbanibulinu.

Senyvi pacientai

Iš 353 pacientų, gydytų tirbanibulinu 2-uose randomizuotuose dvigubai koduotuose placebu kontroliuojamuose III fazės tyrimuose, 246 pacientai (70%) buvo 65 metų ir vyresni. Apskritai saugumo ar veiksmingumo skirtumo jaunesniems ir vyresniems pacientams nepastebėta.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti aktininės keratozės gydymo Klisyri tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Tirbanibulino tepalas buvo minimaliai absorbuojamas 18-os pacientų, sergančių aktinine keratoze, organizme po vartojimo ant odos 5 dienas iš eilės 25 $cm^2$ plote. Tirbanibulino koncentracija plazmoje esant pastoviai būsenai buvo maža (vidutinė maksimali koncentracija [$C_{max}$] – 0,258 ng/ml arba 0,598 nM, o $AUC_{0-24h}$ – 4,09 ng·h/ml).

Pasiskirstymas

Tirbanibulino jungimasis su žmogaus plazmos baltymais yra maždaug 88%.

Biotransformacija

*In vitro* tirbanibuliną daugiausia metabolizuoja CYP3A4 ir, mažesniu laipsniu, CYP2C8. Pagrindinis metabolizavimo kelias yra N-debenzilacija ir hidrolizės reakcijos. Svarbiausi metabolitai buvo apibūdinti aktinine keratoze sergančių pacientų organizme maksimalaus vartojimo farmakokinetiniame tyrime ir jo sisteminė ekspozicija buvo minimali.

*In vitro* tyrimai parodė, kad, esant maksimaliai klinikinei ekspozicijai, tirbanibulinas neslopina ir nesužadina citochromo P450 fermentų ir nėra išskyrimo ir vartojimo transporterių inhibitorius.

Eliminacija

Tirbanibulino eliminacija žmonėms nebuvo visiškai apibūdinta.

*Kepenų ir inkstų funkcijos sutrikimas*

Nebuvo atlikta oficialių tirbanibulino tepalo poveikio pacientams su kepenų ar inkstų funkcijos sutrikimais tyrimų. Dėl mažos tirbanibulino sisteminės ekspozicijos po tirbanibulino tepalo užtepimo kartą per parą 5 dienas, mažai tikėtina, kad kepenų arba inkstų funkcijos pokyčiai turėtų kokį nors poveikį tirbanibulino eliminacijai. Todėl nelaikoma, kad reikia koreguoti dozę (žr. 4.2 skyrių).

## 5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo ir kartotinių dozių toksiškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.
Tirbanibulinas buvo vidutinio sunkumo kontaktinis dirgiklis gyvūnams, bet tai nebuvo patvirtinta žmonėms.

Genotoksiškumo tyrimuose tirbanibulinas nebuvo mutageniškas, tačiau paskatino chromosomų pažeidimą ir mikrobranduolių susidarymą. Išsamūs bandymai parodė, kad tirbanibulinas yra klastogeniškas / aneugeniškas ir turi slenkstį, žemiau kurio genotoksinių reiškinių nebeskatina. *In vivo* genotoksiškumas pasireiškė esant lygiui plazmoje, kuris >20 kartų viršijo ekspoziciją žmogui maksimalaus vartojimo farmakokinetiniame tyrime.
Embriono ir vaisiaus vystymosi tyrime su žiurkėmis ir triušiais, esant 22 ir 65 kartus didesnei ekspozicijai, nei buvo taikyta žmogui maksimalaus vartojimo farmakokinetiniame tyrime, pasireiškė toksiškumas embrionui ir vaisiui, įskaitant vaisiaus išsigimimus. Žiurkių vystymosi prieš gimimą ir po jo tyrime buvo stebėtas vaisingumo sumažėjimas ir padidėjęs paveiktų patelių embrionų ir vaisių mirtingumas.

Žiurkių vaisingumo ir ankstyvojo embrionų vystymosi tyrime, esant 58 kartus didesnei ekspozicijai, nei buvo taikyta žmogui maksimalaus vartojimo farmakokinetiniame tyrime, pasireiškė sėklidžių svorio sumažėjimas, kuris koreliavo su spermos kiekio sumažėjimu, spermos judrumo sumažėjimu, nenormalios spermos atvejų padidėjimu ir sėklidžių gaminamojo epitelio degeneracijos padažnėjimu – tai buvo laikoma toksiškumo patinų vaisingumui požymiu. Vis dėlto nebuvo jokių patinų poravimosi arba vaisingumo indeksų pokyčių.

## 6. FARMACINĖ INFORMACIJA

### 6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Propilenglikolis
Glicerolio monostearatas 40-55

### 6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

### 6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

### 6.4 Specialios laikymo sąlygos

Negalima šaldyti ar užšaldyti.

### 6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Paketėliai su vidiniu linijinio mažo tankio polietileno sluoksniu. Kiekviename paketėlyje yra 250 mg tepalo.

Dėžutės po 5 paketėlius.

### 6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Po pirmojo panaudojimo paketėlius reikia išmesti.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## 7. REGISTRUOTOJAS

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

Ispanija

## 8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/21/1558/001

## 9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2021 m. liepos 16 d

## 10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje http://www.ema.europa.eu/.

## II PRIEDAS

**A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

**B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

**C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

**D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

## A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Almirall Hermal GmbH
Scholtzstrasse 3
21465 Reinbek
Vokietija

## B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas

## C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąraše (EURD sąraše), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

## D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:
- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

- **Įpareigojimas vykdyti poregistracines užduotis**

Registruotojas per nustatytus terminus turi įvykdyti šias užduotis:

| **Aprašymas** | **Terminas** |
|---|---|
| Poregistracinis saugumo tyrimas (PST). Norint toliau tirti aktininės keratozės (AK) progresavimo į plokščialąstelinę karcinomą (PLK) riziką suaugusiems pacientams, sergantiems nehiperkeratozine, nehipertrofine aktinine keratoze (AK) ir gydomiems tirbanibulinu, registruotojas turėtų atlikti 4 fazės daugiacentrį, randomizuotą tyrėjui koduotą veikliąja medžiaga kontroliuojamą lygiagrečių grupių tyrimą M-14789-41, vykdomą pagal sutartą protokolą, ir pateikti to tyrimo rezultatus. | 2027 m. 4 ketv. |

## III PRIEDAS

## ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

# A. ŽENKLINIMAS

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**10 mg/g TEPALO IŠORINĖ DĖŽUTĖ**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Klisyri 10 mg/g tepalas
tirbanibulinas

## 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename paketėlyje yra 2,5 mg tirbanibulino 250 mg tepalo.

## 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Propilenglikolis
Glicerolio monostearatas 40-55

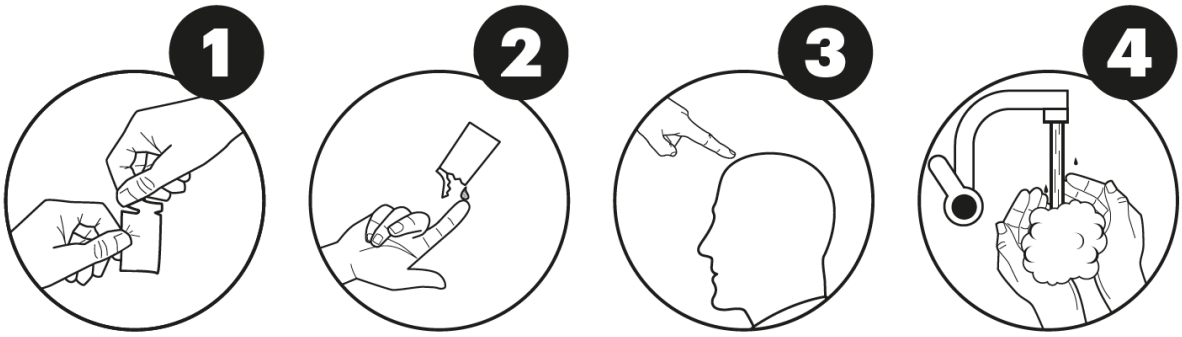
## 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Tepalas
5 paketėliai

## 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti ant odos
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Tik vienkartiniam vartojimui. Po vartojimo paketėlį išmesti.

*Išspausdinti ant išorinės dėžutės dangtelio vidinės pusės:*




Atplėškite paketėlį
Išspauskite truputį tepalo ant piršto galo
Patepkite tepalu pažeistą sritį
Nusiplaukite rankas
Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

## 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

## 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

## 8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

## 9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Negalima šaldyti ar užšaldyti.

## 10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

## 11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

## 12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/21/1558/001

## 13. SERIJOS NUMERIS

Lot

## 14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

## 15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

## 16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

klisyri

## 17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

## 18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**PAKETĖLIS**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Klisyri 10 mg/g tepalas
tirbanibulinas
Vartoti ant odos

## 2. VARTOJIMO METODAS

## 3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

## 4. SERIJOS NUMERIS

Lot

## 5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

250 mg

## 6. KITA

# B. PAKUOTĖS LAPELIS

**Pakuotės lapelis: informacija pacientui**

**Klisyri 10 mg/g tepalas**
tirbanibulinas

▼Vykdoma papildoma šio vaisto stebėsena. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**
- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

**Apie ką rašoma šiame lapelyje**


1. Kas yra Klisyri ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Klisyri
3. Kaip vartoti Klisyri
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Klisyri
6. Pakuotės turinys ir kita informacija


## 1. Kas yra Klisyri ir kam jis vartojamas

Klisyri sudėtyje yra veikliosios medžiagos tirbanibulino. Jis vartojamas suaugusiųjų švelnios aktininės keratozės gydymui. Aktininė keratozė – tai nelygios odos sritys, atsirandančios žmonėms dėl per didelio ilgalaikio saulės šviesos poveikio. Klisyri turi būti vartojamas tik plokščiosios aktininės keratozės gydymui ant veido ir galvos odos.

## 2. Kas žinotina prieš vartojant Klisyri

**Klisyri vartoti negalima**
- jeigu yra alergija tirbanibulinui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

**Įspėjimai ir atsargumo priemonės**
Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Klisyri.
- Klisyri galima vartoti tik tada, kai gydoma vieta pagijo po bet kokio ankstesnės vaisto vartojimo, procedūros arba chirurginio gydymo. Netepkite Klisyri ant atvirų žaizdų arba pažeistos odos.
- Nusiplaukite rankas, jeigu prisiliečiate prie tepalu pateptos vietos.
- Neleiskite Klisyri patekti į akis. Jeigu netyčia patektų į akis, stropiai plaukite jas dideliu kiekiu vandens ir kuo greičiau kreipkitės medicininės pagalbos ir turėkite su savimi šį lapelį.
- Netepkite tepalu organizmo viduje, šnervėse, ausų viduje ir ant lūpų. Jei tepalas netyčia paliečia kurią nors iš šių vietų, nuplaukite ją vandeniu.
- Nenurykite šio vaisto. Jeigu netyčia nurijote šio vaisto, gerkite daug vandens, kreipkitės medicininės pagalbos ir turėkite su savimi šį lapelį.
- Pasitarkite su savo gydytojui, jei turite imuninės sistemos problemų.

- Stebėkite, ar gydomoje srityje neatsirado naujų besilaupančių raudonų lopinėlių, atvirų opų arba iškilių arba karpotų gumbelių. Jeigu tokių matote, nedelsdami pasitarkite su savo gydytoju.
- Pavartoję Klisyri venkite veiklos, dėl kurios galėtumėte smarkiai prakaituoti, ir kiek galėdami venkite saulės poveikio (taip pat ir soliariumo). Būdami lauke dėvėkite apsauginius drabužius ir galvos apdangalą.
- Pavartoję Klisyri neuždenkite gydomos vietos tvarsčiais.
- Netepkite tepalo daugiau negu rekomendavo gydytojas.
- Netepkite tepalo daugiau kaip kartą per dieną.
- Neleiskite kitiems žmonėms arba naminiams gyvūnams liestis prie gydomos srities maždaug 8 valandas po tepalo užtepimo. Jeigu prie gydomos vietos prisiliesta, reikia nuplauti kito asmens arba gyvūno vietą, kuria jis prisilietė.
- Pasitarkite su savo gydytoju, jei gydomoje srityje pasireiškia stiprėjančios vietinės odos reakcijos (žr. 4 skyrių).

**Vaikams ir paaugliams**
Neduokite šio vaisto vaikams ir paaugliams iki 18 metų, nes ši populiacija neserga aktinine keratoze.

**Kiti vaistai ir Klisyri**
Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Jeigu anksčiau vartojote Klisyri arba panašių vaistų, prieš pradėdami gydytis pasakykite gydytojui.

**Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas**
Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.
Klisyri negali būti vartojamas nėštumo metu.

**Vairavimas ir mechanizmų valdymas**
Nesitikima, kad šis vaistas turėtų kokį nors poveikį Jūsų gebėjimui vairuoti arba valdyti mechanizmus.

**Klisyri sudėtyje yra propilenglikolio**
Propilenglikolis gali sukelti odos sudirginimą.

## 3. Kaip vartoti Klisyri

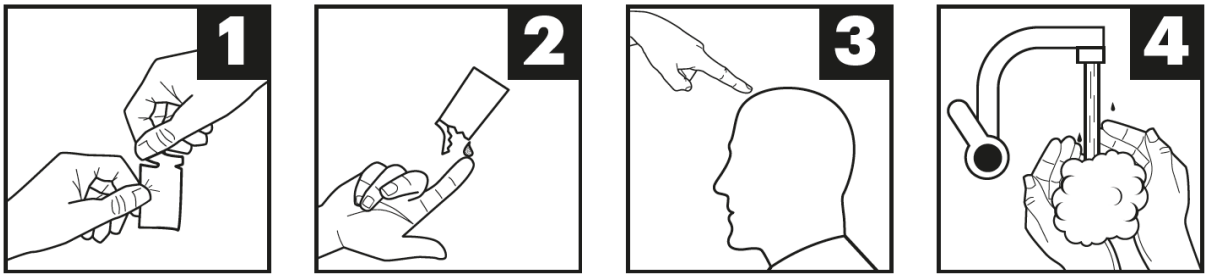
Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Šis vaistas skirtas gydyti iki 25 $cm^2$ plotą tik vieną penkių dienų gydymosi kursą. Jeigu gydyta vieta visiškai neišsivalo per maždaug 8 savaites po gydymo ciklo pradžios arba joje atsiranda naujų pakitimų, gydytojas turi iš naujo apsvarstyti šio gydymo būdo tikslingumą ir apsvarstyti kitas gydymo galimybes.

Užtepkite ploną Klisyri sluoksnį ant pažeistos veido arba galvos odos srities vieną kartą per dieną 5 dienas iš eilės. Viename paketėlyje yra pakankamai tepalo gydomai sričiai patepti. Nepasilikite atplėšto paketėlio panaudoti kitą dieną, net jeigu jame dar liko tepalo.

Vartojimo nurodymai:
1. Prieš tepdami tepalą nusiplaukite rankas muilu ir vandeniu.
2. Nuplaukite pažeistą sritį švelniu muilu su vandeniu ir švelniai nusausinkite.
3. Kiekvieną sykį vartodami šį vaistą naudokite naują paketėlį.
4. Atplėškite paketėlį per plėšimo liniją (1 paveikslas).
5. Išspauskite truputį tepalo ant piršto galo (2 paveikslas).
6. Tolygiai užtepkite ploną tepalo sluoksnį ant visos pažeistos srities (3 paveikslas).
7. Iškart po tepalo užtepimo nusiplaukite rankas muilu ir vandeniu (4 paveikslas).

8. Neplaukite ir nelieskite gydomos vietos maždaug 8 valandas. Šiam laikui praėjus gydomą vietą galite nuplauti švelniu muilu ir vandeniu.
9. Užtepę Klisyri neuždenkite gydomos vietos tvarsčiais.
10. Kartokite minėtus veiksmus kiekvieną gydymo dieną maždaug tuo pačiu dienos metu.




**Ką daryti pavartojus per didelę Klisyri dozę?**
Nuplaukite gydomą vietą švelniu muilu ir vandeniu. Jeigu pasireiškia sunki odos reakcija, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

**Pamiršus pavartoti Klisyri**
Jeigu praleidžiate dozę, užtepkite tepalą iškart, kai tik prisiminate ir po to tęskite įprastu laiku. Netepkite tepalo daugiau kaip vieną kartą per dieną.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją ar vaistininką.

## 4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Pavartojus šį vaistą gali pasireikšti šalutinis poveikis ant tepalu pateptos odos. Šis šalutinis poveikis gali sunkėti iki 8 dienų po gydymo pradžios, o po to paprastai praeina per 2-3 savaites po gydymo pabaigos. Jeigu šis šalutinis poveikis tampa sunkus, kreipkitės į gydytoją.

**Dažniausiai pasireiškiantis šalutinis poveikis gydomojoje srityje:**

**Labai dažnas (**gali pasireikšti dažniau kaip 1 iš 10 žmonių)
- paraudimas (eritema)
- odos lupinėjimasis (pleiskanojimas)
- šašai (plutelės susidarymas)
- tinimas
- viršutinio odos sluoksnio praradimas (erozija, opos)

**Kitas galimas šalutinis poveikis gydomojoje srityje:**

**Dažnas** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 žmonių)
- skausmas (jautrumas, badymo arba deginimo jausmas)
- niežėjimas (pruritas)
- pūslelės (vezikulės, pūlinukai)

**Pranešimas apie šalutinį poveikį**
Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## 5. Kaip laikyti Klisyri

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Negalima šaldyti ar užšaldyti.

Ant išorinės dėžutės ir paketėlio po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Tik vienkartiniam vartojimui. Atplėšto pakelio nebenaudokite pakartotinai.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## 6. Pakuotės turinys ir kita informacija

**Klisyri sudėtis**
- Veiklioji medžiaga yra tirbanibulinas. Kiekviename paketėlyje yra 2,5 mg tirbanibulino 250 mg tepalo. Kiekviename grame tepalo yra 10 mg tirbanibulino.
- Pagalbinės medžiagos yra propilenglikolis ir glicerolio monostearatas 40-55.

**Klisyri išvaizda ir kiekis pakuotėje**
Kiekviename Klisyri paketėlyje yra 250 mg balto arba balkšvo tepalo.
Kiekvienoje dėžutėje yra 5 polietileno / aliuminio folijos paketėliai.

**Registruotojas**
Almirall, S.A.
Ronda General Mitre, 151
08022 Barcelona
Ispanija

**Gamintojas**
Almirall Hermal GmbH
Scholtzstrasse 3
21465 Reinbek
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

**България/ Eesti/ Ελλάδα/ España/ Hrvatska/ Κύπρος/ Latvija/ Lietuva/ Magyarország/ Malta/ România/ Slovenija**
Almirall, S.A.
Тел./ Tel/ Τηλ: +34 93 291 30 00

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

**Ísland**
Vistor hf.
Sími: +354 535 70 00

**Italia**
Almirall SpA
Tel.: +39 02 346181

**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

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje http://www.ema.europa.eu/.