

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Klisyri 10 mg/g zalf

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke gram zalf bevat 10 mg tirbanibuline.  
Elk sachet bevat 2,5 mg tirbanibuline in 250 mg zalf.

Hulpstof(fen) met bekend effect  
Propyleenglycol 890 mg/g zalf

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Zalf.  
Wit tot gebroken witte zalf.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Klisyri is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen voor de topische behandeling van niet-hyperkeratotische, niet-hypertrofische actinische keratose (Olsen graad 1) in het gezicht of op de hoofdhuid.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

Tirbanibuline-zalf moet eenmaal daags aangebracht worden op het aangedane gebied van het gezicht of de hoofdhuid gedurende één behandelingscyclus van 5 opeenvolgende dagen. Een dunne laag zalf moet aangebracht worden om het te behandelen gebied tot 25 cm<sup>2</sup> te bedekken.

Als een dosis is vergeten, moet de patiënt de zalf zodra hij/zij zich dat herinnert aanbrengen en moet hij/zij daarna verdergaan met het gewone schema. De zalf mag echter niet vaker dan eenmaal per dag worden aangebracht.

Tirbanibuline-zalf mag niet worden aangebracht voordat de huid is genezen na behandeling met een eerder gebruikt geneesmiddel, procedure of operatieve ingreep en mag niet worden aangebracht op open wonden of beschadigde huid (zie rubriek 4.4).

Het therapeutisch effect kan ongeveer 8 weken na aanvang van de behandeling beoordeeld worden. Als het behandelde gebied geen complete respons vertoont bij het vervolgconsult, ongeveer 8 weken na het begin van de behandelingscyclus of daarna, moet de behandeling opnieuw geëvalueerd worden en moet het behandelen opnieuw overwogen worden.

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar inzake een behandeling van meer dan 1 kuur van 5 opeenvolgende dagen (zie rubriek 4.4). Als recidief optreedt of zich nieuwe laesies ontwikkelen binnen het behandelde gebied, moeten andere behandelingsmogelijkheden worden overwogen.

### Speciale populaties

#### *Lever- of nierfunctiestoornis*

Tirbanibuline werd niet onderzocht bij patiënten met een nier- of leverfunctiestoornis. Op basis van klinische farmacologie en onderzoeken *in vitro*, zijn geen dosisaanpassingen nodig (zie rubriek 5.2).

#### *Oudere patiënten*

Er is geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 5.1).

#### *Pediatrische patiënten*

Er is geen relevante toepassing van Klisyri bij de pediatrische patiënten voor de indicatie van actinische keratose.

### Wijze van toediening

Tirbanibuline-zalf is uitsluitend voor uitwendig gebruik. Contact met ogen, lippen en de binnenkant van neusgaten en oren moet worden vermeden.

Elk sachet is uitsluitend voor eenmalig gebruik en moet na gebruik worden weggegooid (zie rubriek 6.6).

De behandeling moet door een arts worden geïnitieerd en gecontroleerd.

Voordat tirbanibuline wordt aangebracht, moeten patiënten het te behandelen gebied wassen met een milde zeep en water en goed drogen. Zalf van 1 sachet voor eenmalig gebruik moet op een vingertop worden geknepen en een dunne laag moet gelijkmatig worden aangebracht over het gehele te behandelen gebied van maximaal 25 cm<sup>2</sup>.

De zalf moet iedere dag op ongeveer hetzelfde tijdstip worden aangebracht. Het te behandelen gebied mag niet ingezwachteld of anderszins bedekt worden. Na het aanbrengen van tirbanibuline moet wassen of aanraken van het behandelde gebied ongeveer 8 uur lang worden vermeden. Na deze periode kan het behandelde gebied gewassen worden met een milde zeep en water.

De handen moeten voor en onmiddellijk na het aanbrengen van de zalf worden gewassen met zeep en water.

Tirbanibuline-zalf is voor gebruik op het gezicht of de hoofdhuid. Zie rubriek 4.4 voor informatie over een incorrecte toedieningswijze.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Verkeerde toedieningswijze

Contact met de ogen moet worden vermeden. Tirbanibuline-zalf kan oogirritatie veroorzaken. Als contact met de ogen per ongeluk plaatsvindt, moeten de ogen onmiddellijk worden gespoeld met een overvloedige hoeveelheid water, en moet de patiënt zo snel mogelijk medische hulp zoeken.

Tirbanibuline-zalf mag niet ingeslikt worden. In het geval van onbedoeld inslikken, moet de patiënt veel water drinken en medische hulp zoeken.

Tirbanibuline-zalf mag niet worden gebruikt in de neusgaten, aan de binnenkant van de oren of op de lippen.

Het aanbrengen van tirbanibuline-zalf wordt niet aanbevolen als de huid nog niet is genezen na de behandeling met een eerder geneesmiddel, procedure of operatieve ingreep en de zalf mag niet worden aangebracht op open wonden of beschadigde huid waar de huidbarrière is aangetast (zie rubriek 4.2).

#### Lokale huidreacties

Lokale huidreacties in het behandelde gebied, waaronder erytheem, schilfering, korstvorming, zwelling, erosie/ulceratie en vesiculatie/pustulatie, kunnen zich voordoen na topische toediening van tirbanibuline-zalf (zie rubriek 4.8). Het effect van de behandeling kan mogelijk niet adequaat worden beoordeeld tot de lokale huidreacties zijn verdwenen.

#### Blootstelling aan de zon

Vanwege de aard van de aandoening moet buitensporige blootstelling aan zonlicht (waaronder zonnelampen en zonnebanken) vermeden of beperkt worden.

#### Immuungecompromitteerde patiënten

Tirbanibuline-zalf moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij immuungecompromitteerde patiënten.

#### Risico op ontstaan van huidkanker

Veranderingen in het uiterlijk van actinische keratose kunnen wijzen op het ontstaan van invasief plaveiselcelcarcinoom. Klinisch atypische laesies van actinische keratose of vermoede maligniteiten moeten dienovereenkomstig worden behandeld.

#### Propyleenglycol

Propyleenglycol kan huidirritatie veroorzaken.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Gezien de wijze van toediening (topisch), de korte duur van de dosering (5 dagen), de lage systemische blootstelling (subnanomolaire gemiddelde  $C_{max}$ ) en de in-vitrogegevens, is er een geringe kans op interactie met tirbanibuline-zalf bij maximale klinische blootstelling.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van tirbanibuline-zalf bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Tirbanibuline-zalf wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

## Borstvoeding

Het is niet bekend of tirbanibuline/metabolieten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden.

Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met tirbanibuline-zalf moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

## Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens bij mensen beschikbaar over het effect van tirbanibuline-zalf op de vruchtbaarheid. In een niet-klinisch onderzoek naar vruchtbaarheid en vroege embryonale ontwikkeling bij ratten deden zich veranderingen voor die beschouwd werden als indicatief voor mannelijke vruchtbaarheidstoxiciteit (zie rubriek 5.3).

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Tirbanibuline-zalf heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

### **4.8 Bijwerkingen**

#### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gemelde bijwerkingen zijn lokale huidreacties. Lokale huidreacties omvatten erytheem (91%), schilfering (82%), korstvorming (46%), zwelling (39%), erosie/ulceratie (12%) en vesiculatie/pustulatie (8%) op de applicatieplek. Verder werden pruritus (9,1%) en pijn (9,9%) gemeld in het behandelde gebied.

#### Overzicht van bijwerkingen in tabelvorm

Tabel 1 vermeldt de bijwerkingen die werden gemeld in klinische onderzoeken. Frequenties worden gedefinieerd als: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ) en niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

**Tabel 1: Bijwerkingen**

<b>MedDRA-systeem/orgaanklassen</b>	<b>Voorkeursterm</b>	<b>Frequentie</b>
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Erytheem op toedieningsplaats	Zeer vaak
	Vervelling op toedieningsplaats (schilfervorming)	Zeer vaak
	Korst op toedieningsplaats (korstvorming)	Zeer vaak
	Zwelling op toedieningsplaats	Zeer vaak
	Erosie op toedieningsplaats (omvat ulcera)	Zeer vaak
	Pijn op toedieningsplaats <sup>a</sup>	Vaak
	Pruritus op toedieningsplaats	Vaak
	Vesikels op toedieningsplaats (omvat pustulae)	Vaak

- a. Pijn op de toedieningsplaats omvat pijn, gevoeligheid, stekend gevoel en branderig gevoel op de toedieningsplaats.

## Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

### *Lokale huidreacties*

De meeste lokale huidreacties waren voorbijgaand van aard en van lichte tot matige ernst. Na het aanbrengen van tirbanibuline-zalf waren de voorvallen van lokale huidreacties met een ernstgraad hoger dan op baseline: erytheem (91%), schilfering (82%), korstvorming (46%), zwelling (39%), erosie/ulceratie (12%) en vesiculatie/pustulatie (8%). Ernstige lokale huidreacties deden zich voor met een algemene incidentie van 13%. Ernstige lokale huidreacties die zich voordeden met een incidentie > 1% waren: schilfering (9%), erytheem (6%) en korstvorming (2%). Geen van de lokale huidreacties vereiste behandeling.

Over het algemeen bereikten de lokale huidreacties een piek 8 dagen na het starten van de behandeling en ze verdwenen meestal binnen twee tot drie weken na afloop van de behandeling met tirbanibuline-zalf.

### *Lokale pruritus en pijn*

Voorvallen van pruritus en pijn op de toedieningsplek waren licht tot matig van ernst, van voorbijgaande aard (traden meestal in de eerste 10 dagen na het begin van de behandeling op), en hoefden in de meeste gevallen niet behandeld te worden.

## Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

## **4.9 Overdosering**

Overdosering na lokale toepassing van tirbanibuline-zalf kan een stijging veroorzaken in de incidentie en ernst van lokale huidreacties. Er worden geen systemische tekenen van overdosering verwacht na lokale toepassing van tirbanibuline-zalf vanwege de lage systemische absorptie van tirbanibuline. Behandeling van een overdosering moet bestaan uit behandeling van de klinische symptomen.

Voor informatie over verkeerde toedieningswijzen, zie rubriek 4.4.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: antibiotica en chemotherapeutica voor dermatologisch gebruik, andere chemotherapeutica, ATC-code: D06BX03

### Werkingsmechanisme

Tirbanibuline verstoort microtubuli via rechtstreekse binding aan tubuline, wat stopzetting van de celcyclus en apoptose van prolifererende cellen induceert, en wordt gelinkt aan verstoring van de Src-tyrosinekinasesignalering.

### Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid en veiligheid van tirbanibuline, aangebracht op het gezicht of de hoofdhuid gedurende 5 opeenvolgende dagen, werd onderzocht in 2 pivotale, gerandomiseerde, dubbelblinde, vehiculumgecontroleerde fase III-onderzoeken (KX01-AK-003 en KX01-AK-004), met 702 volwassen patiënten (353 patiënten behandeld met tirbanibuline en 349 patiënten behandeld met vehiculum [zalfbasis]).

Patiënten hadden 4 tot 8 klinisch karakteristieke, zichtbare, separate, niet-hyperkeratotische, niet-hypertrofische actinische keratoselaesies binnen een aaneengesloten behandelgebied van 25 cm<sup>2</sup> op het gezicht of de hoofdhuid. Op elke geplande toedieningsdag werd de zalf aangebracht op het volledige te behandelen gebied. In de tirbanibuline-groep was de gemiddelde leeftijd 69 jaar (46 tot 90 jaar), en 96% van de patiënten hadden Fitzpatrick-huidtype I, II of III. Werkzaamheid, gemeten als percentage patiënten met een complete respons (primair eindpunt) en partiële respons, werd beoordeeld op dag 57.

Op dag 57 had de groep patiënten die behandeld werd met tirbanibuline statistisch significant hogere percentages complete en partiële respons dan de groep die met vehiculum werd behandeld ( $p < 0,0001$ ) (zie tabel 2). Werkzaamheid was minder bij hoofdhuidlaesies in vergelijking met gezichtslaesies, hoewel nog steeds statistisch significant (zie tabel 3).

**Tabel 2: Percentages complete en partiële respons op dag 57, ITT-populatie (samengevoegde gegevens van KX01-AK-003 en KX01-AK-004)**

	Totaal (gezicht en hoofdhuid)	
	Tirbanibuline 10 mg/g zalf (N = 353)	Vehiculum (N = 349)
Percentage complete respons <sup>a</sup> (100%)	49% <sup>c</sup>	9%
Percentage partiële respons <sup>b</sup> ( $\geq 75\%$ )	72% <sup>c</sup>	18%

ITT = *intention-to-treat*

- Het percentage complete respons werd gedefinieerd als het aandeel patiënten met geen (nul) klinisch zichtbare actinische keratoselaesies in het behandelde gebied.
- Het percentage partiële respons werd gedefinieerd als het percentage patiënten bij wie 75% of meer van de actinische keratoselaesies op baseline in het behandelde gebied verdwenen was.
- $p < 0,0001$ ; in vergelijking met vehiculum volgens Cochran-Mantel-Hansel, gestratificeerd naar anatomische locatie en onderzoek.

**Tabel 3: Complete en partiële responspercentages op dag 57 volgens anatomische locatie, ITT-populatie (samengevoegde gegevens uit KX01-AK-003 en KX01-AK-004)**

Locatie	Percentage complete respons (100%)		Percentage partiële respons ( $\geq 75\%$ )	
	Tirbanibuline 10 mg/g zalf (N = 353)	Vehiculum (N = 349)	Tirbanibuline 10 mg/g zalf (N = 353)	Vehiculum (N = 349)
Gezicht n/N	133/238	23/239	185/238	49/239
% (95%-BI)	56% (49% - 62%) <sup>a</sup>	10% (6% - 14%)	78% (72% - 83%) <sup>a</sup>	21% (16% - 26%)
Hoofdhuid n/N	41/115	7/110	70/115	14/110
% (95%-BI)	36% (27% - 45%) <sup>a</sup>	6% (3% - 13%)	61% (51% - 70%) <sup>a</sup>	13% (7% - 20%)

BI = betrouwbaarheidsinterval; ITT = *intention-to-treat*

- $p < 0,0001$ ; in vergelijking met vehiculum volgens Cochran-Mantel-Hansel, gestratificeerd naar onderzoek.

In de individuele onderzoeken waren de totale en partiële responspercentages op dag 57 (het primaire en belangrijkste secundaire eindpunt in deze onderzoeken) statistisch significant hoger in de met tirbanibuline behandelde groep in vergelijking met de vehiculumgroep ( $p \leq 0,0003$ ), zowel totaal als per behandelde locatie (gezicht of hoofdhuid).

#### *Werkzaamheid op lange termijn*

Een totaal van 204 patiënten behaalde complete respons (*clearance*) van de actinische keratoselaesies in het behandelde gebied op dag 57 (174 behandeld met tirbanibuline en 30 behandeld met vehiculum) en kwam in aanmerking voor een 1 jaar durende follow-upperiode voor controle van de veiligheid en

evaluatie van de aanhoudende werkzaamheid aan de hand van beoordeling van actinische keratoselaesies in het behandelgebied.

Na één jaar was het percentage recidief bij met tirbanibuline behandelde patiënten 73%. De recidiefratio van hoofdhuidlaesies was hoger dan die van gezichtslaesies. Van de patiënten met een recidief had 86% 1 of 2 laesies. Daarnaast meldde 48% van de patiënten met een recidief minstens 1 laesie die niet geïdentificeerd was op het moment van de aanvankelijke behandeling (d.w.z. nieuwe laesies werden geteld als recidief).

#### *Risico op progressie tot plaveiselcelcarcinoom (PCC)*

Op dag 57 waren er geen meldingen van PCC in het behandelgebied bij de met tirbanibuline (0 van 353 patiënten) of vehiculum (0 van 349 patiënten) behandelde patiënten. Eén geïsoleerd PCC-geval in het behandelgebied werd gemeld bij 1 patiënt na de beoordeling op dag 57. Dit voorval werd door de onderzoeker niet beschouwd als gerelateerd aan de behandeling met tirbanibuline.

#### Oudere patiënten

Van de 353 met tirbanibuline behandelde patiënten in de 2 uitgevoerde gerandomiseerde, dubbelblinde, vehiculumgecontroleerde fase III-onderzoeken, waren 246 patiënten (70%) 65 jaar of ouder. Al met al werden geen verschillen in veiligheid of werkzaamheid waargenomen tussen jongere en oudere patiënten.

#### Pediatrische populatie

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met tirbanibuline in alle subgroepen van pediatrische patiënten voor de behandeling van actinische keratose (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).



## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

Tirbanibuline-zalf werd minimaal geabsorbeerd bij 18 patiënten met actinische keratose na eenmaaldaagse topische toepassing gedurende 5 opeenvolgende dagen op een gebied van 25 cm<sup>2</sup>. Tirbanibuline-plasmaconcentraties waren laag bij *steady state* (gemiddelde maximale concentratie [C<sub>max</sub>] van 0,258 ng/ml of 0,598 nM en AUC<sub>0-24u</sub> van 4,09 ng·u/ml).

### Distributie

De eiwitbinding van tirbanibuline aan menselijke plasma-eiwitten is ongeveer 88%.

### Biotransformatie

*In vitro* wordt tirbanibuline in belangrijke mate gemetaboliseerd door CYP3A4, en in mindere mate door CYP2C8. De belangrijkste metabole paden zijn N-debenzylatie- en hydrolysereacties. De meest relevante metabolieten werden gekarakteriseerd in een farmacokinetisch onderzoek bij maximaal gebruik bij patiënten met actinische keratose en toonde minimale systemische blootstelling.

Onderzoeken *in vitro* tonen aan dat tirbanibuline cytochroom P450-enzymen niet remt of induceert en dat het geen remmer is van efflux- en opnametransporters bij maximale klinische blootstellingen.

### Eliminatie

Eliminatie van tirbanibuline bij mensen is niet volledig gekarakteriseerd.

#### *Nier- en leverfunctiestoornis*

Er werden geen formele onderzoeken met tirbanibuline-zalf uitgevoerd bij patiënten met nier- of leverfunctiestoornis. Vanwege de lage systemische blootstelling aan tirbanibuline na topische toepassing van tirbanibuline-zalf eenmaal daags, gedurende 5 dagen, zullen veranderingen in nier- of leverwerking waarschijnlijk geen effect hebben op de eliminatie van tirbanibuline. Dosisaanpassingen zijn derhalve niet noodzakelijk (zie rubriek 4.2).

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie en toxiciteit bij herhaalde dosering. Tirbanibuline zorgde voor een matige overgevoeligheid bij huidcontact onder dieren, maar dit is voor mensen niet gebleken.

Tirbanibuline was niet mutageen maar induceerde chromosomale schade en micronuclei in genotoxiciteitsonderzoeken. Gedetailleerde tests suggereerden dat tirbanibuline clastogeen/aneugeen is en gelinkt is aan een drempel, waaronder geen inductie van genotoxische voorvallen is. *In vivo* is genotoxiciteit opgetreden bij plasmaniveaus > 20 keer hoger dan de menselijke blootstelling in het farmacokinetisch onderzoek bij maximaal gebruik.

In embryo-foetale ontwikkelingsonderzoeken bij ratten en konijnen traden embryo- en foetale toxiciteit, waaronder foetale misvorming, op bij meervouden van 22 en 65 keer hoger dan de menselijke blootstelling in het farmacokinetisch onderzoek bij menselijk gebruik. In een onderzoek naar pre- en postnatale ontwikkeling werden verminderingen in vruchtbaarheid en stijging in embryo-foetale letaliteit waargenomen bij de nakomelingen van behandelde vrouwtjes.

In een onderzoek naar vruchtbaarheid en vroege embryonale ontwikkeling bij ratten deden vermindering in testikelgewicht met overeenkomstige daling in spermatelling, verminderde spermamotiliteit, stijging in incidentie van afwijkend sperma en stijging in incidentie van degeneratie van het zaadvormend epitheel, wat werd beschouwd als indicatief voor mannelijke

vruchtbaarheidstoxiciteit, zich voor bij meervouden van 58 keer hoger dan de menselijke blootstelling in het farmacokinetisch onderzoek bij maximaal gebruik bij mensen. Er waren echter geen veranderingen in mannelijke parings- of vruchtbaarheidsindices.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Propyleenglycol  
Glycerolmonostearaat 40-55

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Sachet met binnenlaag van lineair lagedichtheidpolyethyleen. Elk sachet bevat 250 mg zalf.

Verpakking met 5 sachets.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Sachets moeten na het eerste gebruik weggegooid worden.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/21/1558/001

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 juli 2021

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

## **A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

Almirall Hermal GmbH  
Scholtzstrasse 3  
21465 Reinbek  
Duitsland

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Verplichting tot het nemen van maatregelen na toekenning van de handelsvergunning**

De vergunninghouder moet binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

<b>Beschrijving</b>	<b>Uiterste datum</b>
<p>Veiligheidsonderzoek na toekenning van de handelsvergunning (PASS): om verder onderzoek te doen naar het risico van progressie van actinische keratose (AK) naar plaveiselcelcarcinoom (PCC) bij volwassen patiënten met non-hyperkeratotische, non-hypertrofische actinische keratose (AK) die met tirbanibuline worden behandeld, moet de vergunninghouder de resultaten van het multicenter, gerandomiseerde, onderzoekerblinde, actief-gecontroleerde fase 4-onderzoek met parallelle groepen M-14789-41 uitvoeren en indien een overeengekomen protocol.</p>	<p>2<sup>e</sup> kwartaal/2026</p>

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**



## GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

### DOOS MET ZALF (10 mg/g)

#### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Klisyri 10 mg/g zalf  
tirbanibuline

#### 2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elk sachet bevat 2,5 mg tirbanibuline in 250 mg zalf.

#### 3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Propyleenglycol  
Glycerolmonostearaat 40-55

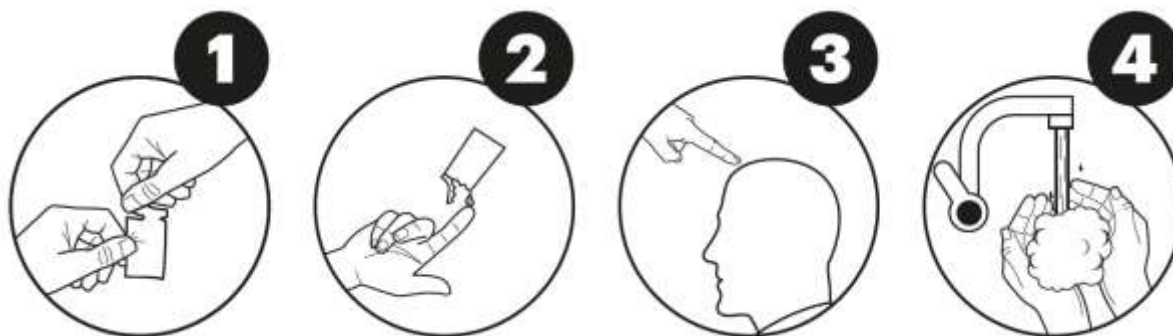
#### 4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Zalf  
5 sachets

#### 5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor cutaan gebruik  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Voor eenmalig gebruik. Gooi het sachet weg na gebruik.

*Af te drukken op de binnenkant van het deksel van de doos:*



Open het sachet.  
Knijp wat zalf op uw vingertop.  
Breng de zalf aan op het aangedane gebied.  
Was uw handen.  
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/21/1558/001

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Klisyri

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**SACHET**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Klisyri 10 mg/g zalf  
tirbanibuline  
Voor gebruik op de huid

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

250 mg

**6. OVERIGE**

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

### **Klisyri 10 mg/g zalf** tirbanibuline

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

#### **Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Klisyri en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Klisyri en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Klisyri bevat de werkzame stof tirbanibuline. Het wordt gebruikt voor de behandeling van lichte actinische keratose bij volwassenen. Actinische keratose is een ruwe plek op de huid, die is ontstaan bij mensen die langdurig zijn blootgesteld aan teveel zonlicht. Klisyri mag alleen voor niet-verheven, vlakke actinische keratose op het gezicht en de hoofdhuid worden gebruikt.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer u mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor tirbanibuline of voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

##### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt.

- Gebruik Klisyri niet als het te behandelen gebied nog niet genezen is van eventuele eerdere geneesmiddelen, procedures of operatieve ingreep. Breng Klisyri niet aan op open wonden of een beschadigde huid.
- Was uw handen als u onbedoeld het gebied aanraakt waar u de zalf heeft aangebracht.
- Zorg dat u geen Klisyri in uw ogen krijgt. Als het per ongeluk in uw oog komt, spoel dan het oog grondig met veel water, zoek zo snel mogelijk medische hulp en neem deze bijsluiter mee.
- Breng de zalf niet inwendig, in de neusgaten, aan de binnenkant van het oor of op de lippen aan. Als de zalf per ongeluk in contact komt met een van deze gebieden, spoel de zalf dan weg met water.
- Slik dit geneesmiddel niet in. Drink veel water als u dit geneesmiddel onbedoeld heeft ingeslikt. Zoek vervolgens medische hulp en neem deze bijsluiter met u mee.
- Vertel uw arts over eventuele problemen met uw immuunsysteem.

- Let op eventuele nieuwe schilferige rode vlekken en bulterige of wratachtige groei binnen het behandelde gebied. Neem onmiddellijk contact op met uw arts als dit zich voordoet.
- Na gebruik van Klisyri moet u activiteiten vermijden die veel zweten kunnen veroorzaken, en moet u blootstelling aan zonlicht (inclusief zonnelampen en zonnebanken) zoveel mogelijk vermijden. Draag als u naar buiten gaat beschermende kleding en een hoed.
- Bedek het met Klisyri behandelde gebied niet met verband.
- Breng niet meer zalf aan dan uw arts heeft verteld.
- Breng de zalf niet vaker dan eenmaal per dag aan.
- Laat andere mensen of huisdieren het behandelde gebied niet aanraken tot ongeveer 8 uur na het aanbrengen van de zalf. Als het behandelde gebied aangeraakt wordt, moet het contactgebied bij de andere persoon of het huisdier gewassen worden.
- Neem contact op met uw arts als zich ernstige huidreacties voordoen na dit geneesmiddel (zie rubriek 4).

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Gebruik dit geneesmiddel niet bij kinderen en jongeren tot 18 jaar, omdat zij geen actinische keratose krijgen.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Klisyri nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Heeft u eerder Klisyri of vergelijkbare geneesmiddelen gebruikt, vertel dit dan aan uw arts voordat u met de behandeling begint.

### **Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Klisyri mag niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Dit geneesmiddel heeft naar verwachting geen enkele invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

### **Klisyri bevat propyleenglycol**

Propyleenglycol kan huidirritatie veroorzaken.

## **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

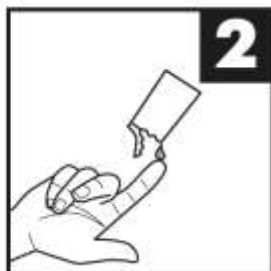
Met dit geneesmiddel kan een gebied van 25 cm<sup>2</sup> gedurende vijf dagen worden behandeld. Als het behandelde gebied ongeveer 8 weken na het begin van de behandelingscyclus nog niet volledig genezen is, of als er nieuwe plekken ontstaan binnen het behandelde gebied, dient uw arts opnieuw na te denken over de behandeling en dienen andere behandelingsopties te worden overwogen.

Breng 5 dagen achter elkaar eenmaal per dag een dunne laag Klisyri aan op het aangetaste gebied van het gezicht of de hoofdhuid. Eén zakje bevat voldoende zalf om het behandelgebied te bedekken. Bewaar het geopende zakje niet voor gebruik op een andere dag, zelfs niet als er nog zalf in zit.

Instructies voor aanbrengen:

1. Was uw handen met water en zeep voordat u de zalf aanbrengt.
2. Was het aangedane gebied met water en milde zeep en droog het voorzichtig af.
3. Open elke keer dat u dit geneesmiddel aanbrengt een nieuw zakje.

4. Open het zakje langs de perforaties (afbeelding 1).
5. Knijp wat zalf op uw vingertop (afbeelding 2).
6. Breng een dun laagje zalf gelijkmatig aan over het gehele aangetaste gebied (afbeelding 3).
7. Was uw handen onmiddellijk met water en zeep nadat u de zalf heeft aangebracht (afbeelding 4).
8. Het behandelde gebied ongeveer 8 uur lang niet wassen of aanraken. Na deze periode kunt u het behandelde gebied wassen met water en een milde zeep.
9. Bedek het gebied niet met verband nadat u Klisyri heeft aangebracht.
10. Herhaal de bovenstaande stappen elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip.



#### **Heeft u te veel van dit middel gebruikt?**

Was het behandelde gebied met water en een milde zeep. Neem contact op met uw arts of apotheker als u ernstige huidreacties krijgt.

#### **Bent u vergeten dit middel te gebruiken?**

Als u een dosis bent vergeten, breng de zalf dan aan zodra u eraan denkt en ga dan verder met uw gewone schema. Breng de zalf niet vaker dan eenmaal per dag aan.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Na gebruik van dit geneesmiddel kunt u bijwerkingen krijgen op de huid waar u de zalf heeft aangebracht. Deze bijwerkingen kunnen erger worden in de 8 dagen nadat u met de behandeling begonnen bent, en ze verdwijnen meestal binnen 2 tot 3 weken na het afronden van de behandeling. Neem contact op met uw arts als deze bijwerkingen ernstig worden.

#### **De meest vaak voorkomende bijwerkingen in het behandelde gebied:**

**Zeer vaak** (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- roodheid (erytheem)
- schilfering van de huid
- korstvorming
- zwelling
- verlies van de bovenste laag van de huid (erosie, zweren)

#### **Andere mogelijke bijwerkingen in het behandelde gebied:**

**Vaak** (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- pijn (gevoelig, stekend of branderig gevoel)
- jeuk (pruritus)
- blaren (blaasjes, puistvorming)



### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

### **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de buitendoos en op het etiket na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Enkel voor eenmalig gebruik. De zakjes na opening niet nogmaals gebruiken.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

### **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

#### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stof is tirbanibuline. Elk zakje bevat 2,5 mg tirbanibuline in 250 mg zalf. Elke gram zalf bevat 10 mg tirbanibuline.
- De andere stoffen in dit middel zijn propyleenglycol en glycerolmonostearaat 40-55.

#### **Hoe ziet Klisyri eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Elk zakje Klisyri bevat 250 mg witte of gebroken witte zalf.

Elke doos bevat 5 zakjes van polyethyleen/aluminiumfolie.

#### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

Almirall, S.A.

Ronda General Mitre, 151

08022 Barcelona

Spanje

#### **Fabrikant**

Almirall Hermal GmbH

Scholtzstrasse 3

21465 Reinbek

Duitsland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

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

**България/Česká republika/Eesti/Eλλάδα/  
España/Hrvatska/Κύπρος/Latvija/Lietuva/  
Magyarország/Malta/România/Slovenija/  
Slovenská republika**  
Almirall, S.A.  
Тел./ Tel/ Τηλ: +34 93 291 30 00  
Tel (Česká republika / Slovenská republika):  
+420 220 990 139

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

**Danmark/Norge/Suomi/Finland/Sverige**  
Almirall ApS  
Tlf/ Puh/Tel: +45 70 25 75 75

**Nederland**  
Almirall B.V.  
Tel: +31 (0)307991155

**Deutschland**  
Almirall Hermal GmbH  
Tel.: +49 (0)40 72704-0

**Österreich**  
Almirall GmbH  
Tel.: +43 (0)1/595 39 60

**France**  
Almirall SAS, 1  
Tél.: +33(0)1 46 46 19 20

**Polska**  
Almirall Sp.z o. o.  
Tel.: +48 22 330 02 57

**Ireland/United Kingdom (Northern Ireland)**  
Almirall, S. A.  
Tel: +353 (0) 1431 9836

**Portugal**  
Almirall - Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel.: +351 21 415 57 50

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.