

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Klisyri 10 mg/g salve

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert gram salve inneholder 10 mg tirbanibulin.
Hver dosepose inneholder 2,5 mg tirbanibulin i 250 mg salve.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

Propylenglykol 890 mg/g salve

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Salve.

Hvit til offwhite salve.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Klisyri er indisert for feltbehandling av ikke-hyperkeratotisk, ikke-hypertrofisk aktinisk keratose (Olsen grad 1) i ansiktet eller i hodebunnen hos voksne.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Tirbanibulin-salve skal påføres det affiserte området i ansiktet eller i hodebunnen én gang daglig i en behandlingssyklus på 5 påfølgende dager. Et tynt lag med salve skal påføres for å dekke behandlingsområdet på opptil 25 cm².

Dersom en dose blir uteglemt, skal pasienten påføre salven så snart han/hun husker det, og deretter skal han/hun fortsette i henhold til den oppsatte tidsplanen. Salven skal imidlertid ikke påføres mer enn én gang om dagen.

Tirbanibulin-salve skal ikke påføres før huden er tilhelet etter tidligere behandling med et annet legemiddel, prosedyre eller kirurgisk behandling, og skal ikke påføres på åpne sår eller sprukket hud (se pkt. 4.4).

Terapeutisk effekt kan vurderes ca. 8 uker etter behandlingsstart. Dersom det behandlede området ikke er fullstendig tilhelet ved oppfølgingsundersøkelsen, ca. 8 uker etter behandlingsstart eller senere, skal behandling og videre håndtering vurderes.

Ingen kliniske data ved behandling utover 1 behandlingssyklus på 5 påfølgende dager er tilgjengelig (se pkt. 4.4). Dersom tilbakefall forekommer, eller det utvikles nye lesjoner innenfor behandlingsområdet, skal andre behandlingsmuligheter vurderes.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyre- eller leverfunksjon

Tirbanibulin har ikke blitt undersøkt hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon. Basert på klinisk farmakologi og *in vitro*-studier er ingen dosejustering nødvendig (se pkt. 5.2).

Eldre populasjon

Ingen dosejustering kreves (se pkt. 5.1).

Pediatrisk populasjon

Det er ikke relevant å bruke Klisyri i den pediatriske populasjonen ved indikasjonen aktinisk keratose.

Administrasjonsmåte

Tirbanibulin-salve er kun til utvortes bruk. Kontakt med øyne, lepper og innsiden av neseborene eller ørene skal unngås.

Hver dosepose er kun til engangsbruk og skal kastes etter bruk (se pkt. 6.6).

Behandlingen skal initieres og overvåkes av lege.

Før påføring av tirbanibulin skal pasientene vaske behandlingsområdet med mild såpe og vann, og tørke det. Litt salve fra én engangsdosepose skal klemmes ut på en fingertupp og et tynt lag påføres jevnt over hele behandlingsområdet på opptil et maksimalt behandlingsområde på 25 cm².

Salven skal påføres til omtrent samme tid hver dag. Det behandlede området skal ikke bandasjeres eller på noen annen måte tildekkes. Vasking og berøring av det behandlede området skal unngås i ca. 8 timer etter at tirbanibulin ble påført. Etter denne perioden kan det behandlede området vaskes med mild såpe og vann.

Hendene skal vaskes med såpe og vann før og umiddelbart etter påføring av salven.

Tirbanibulin-salve er beregnet til påføring i ansiktet eller i hodebunnen. For informasjon om ukorrekt administrasjonsvei, se pkt. 4.4.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Ukorrekt administrasjonsvei

Kontakt med øynene skal unngås. Tirbanibulin-salve kan forårsake øyeirritasjon. Ved utilsiktet kontakt med øynene, skal øynene øyeblikkelig skylles med store mengder vann, og pasienten skal oppsøke medisinsk hjelp så snart som mulig.

Tirbanibulin-salve skal ikke svelges. Dersom svelging skulle skje ved et uhell, skal pasienten drikke rikelig med vann og oppsøke medisinsk hjelp.

Tirbanibulin-salve skal ikke brukes på innsiden av neseborene, inne i ørene eller på leppene.

Det er ikke anbefalt å påføre tirbanibulin-salve før huden er tilhelet etter tidligere behandling med et annet legemiddel, prosedyre eller kirurgisk behandling. Salven skal ikke påføres på åpne sår eller sprukket hud, der hudbarrieren er skadet (se pkt. 4.2).

Lokale hudreaksjoner

Lokale hudreaksjoner i det behandlede området, inkludert erytem, flassing/avskalling, skorpedannelse, hevelse, erosjon/ulcerasjon og vesikkel-/pusteldannelse, kan oppstå etter topikal påføring av tirbanibulin-salve (se pkt. 4.8). Behandlingseffekt kan muligens ikke vurderes adekvat før lokale hudreaksjoner er tilhelet.

Soleksponering

På grunn av sykdommens karakter, skal overdreven eksponering for sollys (inkludert lysterapilamper og solariumssenger) unngås eller minimeres.

Immunkompromitterte pasienter

Tirbanibulin-salve skal brukes med forsiktighet hos immunkompromitterte pasienter.

Risiko for progresjon til hudkreft

Endringer i utseendet av aktinisk keratose kan være tegn på progresjon til invasivt skvamøst cellekarsinom. Klinisk atypiske lesjoner av aktinisk keratose eller mistanke om malignitet skal håndteres på hensiktsmessig måte.

Propylenglykol

Propylenglykol kan forårsake hudirritasjon.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført.

Basert på administrasjonsvei (topikal), kort doseringsvarighet (5 dager), lav systemisk eksponering (subnanomolar gjennomsnittlig C_{max}) og *in vitro*-data, er muligheten liten for interaksjon med tirbanibulin-salve ved maksimal klinisk eksponering.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av tirbanibulin hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Tirbanibulin-salve er ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

Amming

Det er ukjent om tirbanibulin/metabolitter skilles ut i morsmelk hos mennesker.

En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes.

Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med tirbanibulin-salve skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Det finnes ingen tilgjengelige data på effekten av tirbanibulin-salve på fertilitet hos mennesker. I en preklinisk studie av fertilitet og tidlig embryoutvikling hos rotte, forekom endringer som ble ansett som indikative for mannlig fertilitetstoksitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Tirbanibulin-salve har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De hyppigst rapporterte bivirkningene er lokale hudreaksjoner. Lokale hudreaksjoner inkluderte erytem (91 %), flassing/avskalling (82 %), skorpedannelse (46 %), hevelse (39 %), erosjon/ulcerasjon (12 %) og vesikkel-/pusteldannelse (8 %) på applikasjonsstedet. Videre har kløe på applikasjonsstedet (9,1 %) og smerte (9,9 %) i behandlingsområdet blitt rapportert.

Bivirkningstabell

Tabell 1 viser bivirkningene som ble rapportert i kliniske studier. Frekvenser er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne ($< 1/10\ 000$); ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 1: Bivirkninger

MedDRA Organklassesystem	Foretrukket term	Frekvens
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Erytem på applikasjonsstedet	Svært vanlige
	Eksfoliasjon på applikasjonsstedet (flassing og avskalling)	Svært vanlige
	Skorpe på applikasjonsstedet (skorpedannelse)	Svært vanlige
	Hevelse på applikasjonsstedet	Svært vanlige
	Erosjon på applikasjonsstedet (inkludert ulcer)	Svært vanlige
	Smerte på applikasjonsstedet ^a	Vanlige
	Kløe på applikasjonsstedet	Vanlige
	Vesikler på applikasjonsstedet (inkludert pustler)	Vanlige

- a. Smerte på applikasjonsstedet inkluderer smerte, ømhet, stikking og brennende følelse på applikasjonsstedet.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Lokale hudreaksjoner

De fleste lokale hudreaksjonene var forbigående og av mild til moderat alvorlighetsgrad. Etter påføring av tirbanibulin-salve var forekomsten av lokale hudreaksjoner med en alvorlighetsgrad større enn ved baseline slik: erytem (91 %), flassing/avskalling (82 %), skorpedannelse (46 %), hevelse (39 %), erosjon/ulcerasjon (12 %) og vesikkel-/pusteldannelse (8 %). Alvorlige lokale hudreaksjoner oppsto med en total forekomst på 13 %. Alvorlige lokale hudreaksjoner som oppsto med en forekomst på $> 1\%$ var: flassing/avskalling (9 %), erytem (6 %) og skorpedannelse (2 %). Ingen av de lokale hudreaksjonene trengte behandling.

Samlet sett nådde de lokale hudreaksjonene en topp 8 dager etter at behandlingen startet, og forsvant vanligvis innen 2 til 3 uker etter fullført behandling med tirbanibulin-salve.

Kløe og smerte på applikasjonsstedet

Tilfellene av kløe og smerte på applikasjonsstedet var av mild til moderat alvorlighetsgrad, forbigående av karakter (forekom hovedsakelig i løpet av de første 10 dagene etter behandlingsstart) og de fleste av dem trengte ikke behandling.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Overdosering etter topikal påføring av tirbanibulin-salve kan forårsake en økt forekomst og alvorlighetsgrad av lokale hudreaksjoner. Ingen systemiske tegn på overdosering forventes etter topikal påføring av tirbanibulin-salve på grunn av lav systemisk absorpsjon av tirbanibulin. Håndtering av overdosering skal omfatte behandling av kliniske symptomer.

For informasjon om ukorrekt administrasjonsvei, se pkt. 4.4.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antibiotika og kjemoterapeutika til topikal bruk, andre kjemoterapeutika, ATC-kode: D06BX03

Virkningsmekanisme

Tirbanibulin forstyrrer mikrotubuli via direkte binding til tubulin, som induserer cellesyklusarrest og apoptotisk død av prolifererende celler og er forbundet med forstyrrelse av Src tyrosinkinase-signalisering.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten og sikkerheten av tirbanibulin påført i ansiktet eller i hodebunnen i 5 påfølgende dager ble undersøkt i 2 pivotale randomiserte, dobbeltblinde, vehikkelkontrollerte fase III-studier (KX01-AK-003 og KX01-AK-004) som inkluderte 702 voksne pasienter (353 pasienter behandlet med tirbanibulin og 349 pasienter behandlet med vehikkel).

Pasientene hadde 4 til 8 kliniske typiske, synlige, diskrete, ikke-hyperkeratotiske, ikke-hypertrofiske aktiniske keratoselesjoner innenfor et sammenhengende behandlingsområde på 25 cm² i ansiktet eller i hodebunnen. På hver planlagte doseringsdag ble salven påført på hele behandlingsområdet. I tirbanibulin-gruppen var gjennomsnittsalderen 69 år (i området 46 til 90 år) og 96 % av pasientene hadde Fitzpatrick hudtype I, II eller III. Effekt, målt som rate for fullstendig (primært endepunkt) og delvis clearance ble vurdert på dag 57.

På dag 57 hadde pasienter behandlet med tirbanibulin statistisk signifikant høyere rater av fullstendig og delvis clearance enn pasienter behandlet med vehikkel ($p < 0,0001$) (se tabell 2). Effekten var mindre når det gjaldt lesjoner i hodebunn sammenlignet med lesjoner i ansikt, men likevel statistisk signifikant (se tabell 3).

Tabell 2: Rater for fullstendig og delvis clearance på dag 57, ITT-populasjon (samlede data KX01-AK-003 og KX01-AK-004)

	Totalt (ansikt og hodebunn)	
	Tirbanibulin 10 mg/g salve (N=353)	Vehikkel (N=349)
Rate ved fullstendig (100 %) clearance ^a	49 % ^c	9 %
Rate ved delvis (≥ 75 %) clearance ^b	72 % ^c	18 %

ITT=Intent-to-Treat

- a) Rate ved fullstendig clearance var definert som andelen av pasienter med ingen (null) klinisk synlige aktiniske keratoselesjoner i behandlingsområdet.
- b) Rate ved delvis clearance var definert som prosentandelen av pasienter der 75 % eller flere av antallet aktiniske keratoselesjoner i behandlingsområdet ved baseline var tilhelet.
- c) $p < 0,0001$; sammenlignet med vehikkel ved bruk av Cochran-Mantel-Haenszel, stratifisert etter anatomisk lokalisasjon og studie.

Tabell 3: Rater for fullstendig og delvis clearance på dag 57 etter anatomisk lokalisasjon, ITT-populasjon (samlede data KX01-AK-003 og KX01-AK-004)

Lokalisasjon		Rate ved fullstendig (100 %) clearance		Rate ved delvis (≥ 75 %) clearance	
		Tirbanibulin 10 mg/g salve (N=353)	Vehikkel (N=349)	Tirbanibulin 10 mg/g salve (N=353)	Vehikkel (N=349)
Ansikt	n/N	133/238	23/239	185/238	49/239
	%	56 %	10 %	78 %	21 %
	(95 % KI)	(49 % - 62 %) ^a	(6 % - 14 %)	(72 % - 83 %) ^a	(16 % - 26 %)
Hodebunn	n/N	41/115	7/110	70/115	14/110
	%	36 %	6 %	61 %	13 %
	(95 % KI)	(27 % - 45 %) ^a	(3 % - 13 %)	(51 % - 70 %) ^a	(7 % - 20 %)

KI=konfidensintervall; ITT= Intent-to-Treat

- a) $p < 0,0001$; sammenlignet med vehikkel ved bruk av Cochran-Mantel-Haenszel, stratifisert etter studie.

I de individuelle studiene var ratene for fullstendig og delvis clearance på dag 57 (de primære og sekundære endepunktene i disse studiene) statistisk signifikant høyere i gruppen behandlet med tirbanibulin sammenlignet med vehikkelgruppen ($p \leq 0,0003$), både totalt sett og etter behandlingslokalisasjon (ansikt eller hodebunn).

Langtidseffekt

Totalt 204 pasienter oppnådde fullstendig clearance av aktiniske keratoselesjoner i behandlingsområdet på dag 57 (174 behandlet med tirbanibulin og 30 behandlet med vehikkel), og var kvalifisert for en 1-års oppfølgingsperiode med overvåking av sikkerhet og evaluering av vedvarende effekt ved vurdering av aktiniske keratoselesjoner i behandlingsområdet.

Etter ett år var tilbakefallsraten hos pasienter behandlet med tirbanibulin 73 %. Det var en høyere tilbakefallsrate for lesjoner i hodebunn sammenlignet med lesjoner i ansiktet. Av pasientene som utviklet tilbakefall hadde 86 % enten 1 eller 2 lesjoner. Videre rapporterte 48 % av pasientene som utviklet tilbakefall minst 1 lesjon som ikke var identifisert på tidspunktet for den innledende behandlingen (dvs. nylig oppståtte lesjoner telt som tilbakefall).

Risiko for progresjon til skvamøst cellekarsinom (SCC)

Ved dag 57 var det ingen rapporter om SCC i behandlingsområdet hos pasienter behandlet med tirbanibulin (0 av 353 pasienter) eller vehikkel (0 av 349 pasienter). Et isolert SCC i behandlingsområdet ble rapportert hos 1 pasient etter vurderingen på dag 57. Dette tilfellet ble vurdert av utprøver til ikke å være relatert til behandling med tirbanibulin.

Eldre populasjon

Av de 353 pasientene behandlet med tirbanibulin i de 2 randomiserte, dobbelblinde, vehikkelkontrollerte fase III-studiene, var 246 pasienter (70 %) 65 år eller eldre. Samlet sett ble det ikke observert noen forskjeller i sikkerhet eller effekt mellom yngre og eldre pasienter.

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Klisyri i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandlingen av aktinisk keratose (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Tirbanibulin-salve ble absorbert minimalt hos 18 pasienter med aktinisk keratose etter topikal påføring én gang daglig i 5 påfølgende dager over et område på 25 cm². Plasmakonsentrasjoner av tirbanibulin var lave ved steady state (gjennomsnittlig maksimal konsentrasjon [C_{maks}] på 0,258 ng/ml eller 0,598 nM og AUC_{0–24 timer} på 4,09 ng·time/ml).

Distribusjon

Tirbanibulins proteinbindingsgrad til humane plasmaproteiner er ca. 88 %.

Biotransformasjon

In vitro blir tirbanibulin hovedsakelig metabolisert av CYP3A4 og i mindre grad av CYP2C8. De primære metabolske veiene er N-debenzylering og hydrolysereaksjoner. I en farmakokinetisk studie av maksimal bruk hos pasienter med aktinisk keratose ble de mest relevante metabolittene karakterisert, og disse viste minimal systemisk eksponering.

In vitro-studier viser at tirbanibulin ikke hemmer eller induserer cytokrom P450-enzymene, og det er ikke en hemmer av effluks- og opptakstransportører ved maksimale kliniske eksponeringer.

Eliminasjon

Eliminasjon av tirbanibulin har ikke blitt fullstendig karakterisert hos mennesker.

Nedsatt lever- og nyrefunksjon

Ingen formelle studier av tirbanibulin-salve hos pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon har blitt utført. På grunn av lav systemisk eksponering av tirbanibulin etter topikal påføring av tirbanibulin-salve én gang daglig i 5 dager, er det usannsynlig at endringer i lever- eller nyrefunksjon har noen effekt på eliminering av tirbanibulin. Ingen dosejustering anses derfor som nødvendig (se pkt. 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi og toksisitetstester ved gjentatt dosering. Tirbanibulin var en moderat kontaktsensibiliserende substans hos dyr, men dette er ikke bekreftet hos mennesker.

Tirbanibulin var ikke mutagen, men induserte kromosomskade og mikronukle i gentoksisitetsstudier. Detaljert testing antydte at tirbanibulin er klastogen/aneugen og forbundet med en terskel, og under denne terskelen er det ingen induksjon av gentoksiske hendelser. Gentoksisitet forekom *in vivo* ved

plasmanivåer > 20 ganger høyere enn den humane eksponeringen i den farmakokinetiske studien av maksimal bruk.

I embryoføtale utviklingsstudier hos rotte og kanin forekom embryo- og føtotoksisitet, inkludert føtale misdannelser, ved eksponering som var 22 ganger og 65 ganger større enn human eksponering i den farmakokinetiske studien av maksimal bruk hos mennesker. I en pre- og postnatal utviklingsstudie hos rotte ble redusert fertilitet og økt embryoføtal dødelighet sett hos avkom til behandlede hunnrotter.

I en studie av fertilitet og tidlig embryoutvikling hos rotte forekom nedsatt testikkelvekt som korrelerte med nedsatt sædcelletall, nedsatt sædcellemobilitet, økt forekomst av unormale sædceller og økt forekomst av degenerering av seminiferøst epitel, som er ansett som indikativ på fertilitetstoksisitet hos hannrotte. Dette forekom ved eksponering som var 58 ganger større enn human eksponering i den farmakokinetiske studien av maksimal bruk hos mennesker. Det var imidlertid ingen endringer i parings- eller fertilitetsindekser hos hannrotte.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Propylenglykol
Glyserolmonostearat 40-55

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Doseposer med et indre lag av lineært polyetylen med lav tetthet. Hver dosepose inneholder 250 mg salve.

Pakninger med 5 doseposer.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Doseposer skal kastes etter første gangs bruk.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/21/1558/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 16. juli 2021

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Almirall Hermal GmbH
Scholtzstrasse 3
21465 Reinbek
Tyskland

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

- Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
Sikkerhetsstudie etter markedsføringstillatelse (PASS): For å ytterligere undersøke risikoen for progresjon av aktinisk keratose (AK) til skvamøst cellekarsinom (SCC) hos voksne pasienter med ikke-hyperkeratotisk, ikke-hypertrofisk aktinisk keratose (AK) behandlet med tirbanibulin, skal innehaver av markedsføringstillatelsen gjennomføre og sende inn resultatene av en fase 4-, multisenter-, randomisert, utprøverblindet parallellgruppestudie med aktiv kontroll, M-14789-41, som gjennomføres i henhold til en avtalt protokoll.	4. kvartal/2027

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

ESKE MED 10 mg/g SALVE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Klisyri 10 mg/g salve
tirbanibulin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver dosepose inneholder 2,5 mg tirbanibulin i 250 mg salve.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Propylenglykol
Glyserolmonostearat 40-55

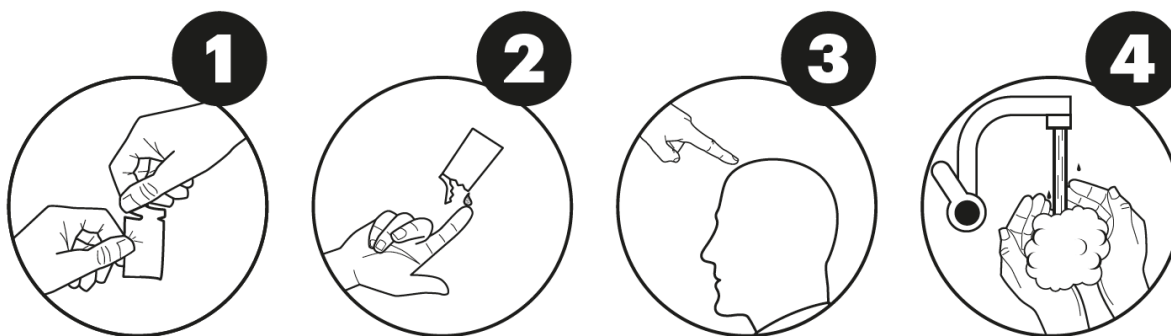
4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Salve
5 doseposer

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Til bruk på huden
Les pakningsvedlegget før bruk.
Kun til engangsbruk. Kast doseposen etter bruk.

Skal vises på innsiden av eskelokket:



Åpne doseposen
Klem ut litt salve på fingertuppen
Påfør salven på det rammede området
Vask hendene
Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/21/1558/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

klisyri

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

DOSEPOSE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Klisyri 10 mg/g salve
tirbanibulin
Til bruk på huden

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

250 mg

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Klisyri 10 mg/g salve tirbanibulin

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Klisyri er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Klisyri
3. Hvordan du bruker Klisyri
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Klisyri
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Klisyri er og hva det brukes mot

Klisyri inneholder virkestoffet tirbanibulin. Det brukes til behandling av mild aktinisk keratose hos voksne. Aktinisk keratose er røde hudområder som har utviklet seg hos mennesker som har blitt utsatt for mye sol over en lang tid. Klisyri-salve skal kun brukes mot flat aktinisk keratose i ansiktet og i hodebunnen.

2. Hva du må vite før du bruker Klisyri

Bruk ikke Klisyri

- dersom du er allergisk overfor tirbanibulin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker Klisyri

- Ikke bruk Klisyri før området som skal behandles er tilhelet etter tidligere behandling med et annet legemiddel, prosedyre eller kirurgisk behandling. Ikke påfør Klisyri på åpne sår eller sprukket hud.
- Vask hendene dine dersom du tar på området der du har påført salven.
- Ikke få Klisyri i øynene. Dersom salven ved et uhell kommer i øynene, skyll øynene grundig med store mengder vann, søk medisinsk hjelp så snart som mulig og ta med deg dette pakningsvedlegget.
- Ikke påfør salven innvendig, på innsiden av neseborene, inni øret eller på leppene. Dersom salven ved et uhell berører noen av disse områdene, vask den av ved å skylle med vann.
- Ikke svelg dette legemidlet. Drikk rikelig med vann dersom du ved et uhell svelger dette legemidlet, søk medisinsk hjelp og ta med deg dette pakningsvedlegget.
- Dersom du har problemer med immunsystemet, fortell dette til legen.

- Følg med på eventuelle nye skjellerte røde flekker, åpne sår og forhøyninger eller vortelignende utvekster rundt behandlingsområdet. Dersom du ser dette, snakk umiddelbart med lege.
- Etter bruk av Klisyri, skal du unngå aktiviteter som kan forårsake sterk svetting og unngå i så stor grad som mulig å utsette deg for sollys (inkludert lysterapilamper og solariumssenger). Bruk beskyttende klær og en hatt når du er utendørs.
- Ikke dekk det behandlede området med bandasjer etter bruk av Klisyri.
- Ikke påfør mer salve enn legen har rådet deg til.
- Ikke påfør salven mer enn én gang om dagen.
- Ikke la andre mennesker eller kjæledyr berøre det behandlede området i omtrent 8 timer etter påføring av salven. Dersom det behandlede området berøres, skal kontaktområdet på den andre personen eller kjæledyret vaskes.
- Kontakt lege dersom du får hudreaksjoner i behandlingsområdet som blir alvorlige etter bruk av dette legemidlet (se avsnitt 4).

Barn og ungdom

Ikke gi dette legemidlet til barn og ungdom under 18 år, da de ikke får aktinisk keratose.

Andre legemidler og Klisyri

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Dersom du tidligere har brukt Klisyri eller lignende legemidler, fortell legen det før du starter behandlingen.

Graviditet, amming og fertilitet

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Klisyri skal ikke brukes under graviditet.

Kjøring og bruk av maskiner

Dette legemidlet er ikke forventet å ha noen påvirkning på din evne til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Klisyri inneholder propylenglykol

Propylenglykol kan forårsake hudirritasjon.

3. Hvordan du bruker Klisyri

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

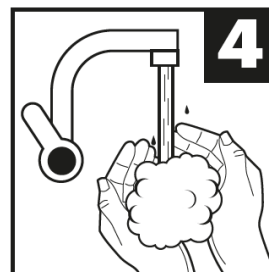
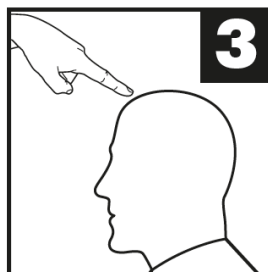
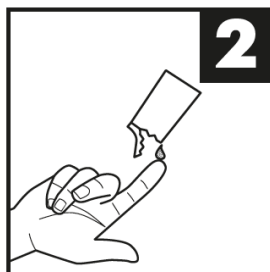
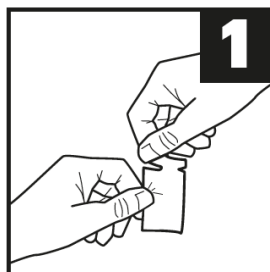
Dette legemidlet er beregnet til å behandle et område på opptil 25 cm² i kun ett behandlingsforløp på fem dager. Hvis det behandlede området ikke viser fullstendig tilheling etter omtrent 8 uker etter at behandlingssyklusen startet, eller det utvikles nye lesjoner på det behandlede området, skal behandlingen revurderes av legen, og andre behandlingsoalternativer skal vurderes.

Påfør et tynt lag av Klisyri på det berørte området i ansiktet eller i hodebunnen én gang daglig i 5 dager på rad. En dosepose inneholder nok salve til å dekke behandlingsområdet. Ikke spar den åpne doseposen for å bruke den en annen dag, selv om det fremdeles er salve igjen i den.

Påføringsinstruksjoner:

1. Vask hendene dine med såpe og vann før du påfører salven.
2. Vask det berørte området med mild såpe og vann, og tørk det forsiktig.
3. Åpne en ny dosepose hver gang du påfører dette legemidlet.
4. Åpne doseposen langs perforeringen (figur 1).
5. Klem ut litt salve på fingertuppen din (figur 2).

6. Påfør et tynt lag med salve jevnt over hele det berørte området (figur 3).
7. Vask hendene dine med såpe og vann umiddelbart etter påføring av salven (figur 4).
8. Ikke vask eller ta på det behandlede området i omtrent 8 timer. Etter denne tidsperioden kan du vaske det behandlede området med mild såpe og vann.
9. Ikke dekk det behandlede området med bandasjer etter at du har påført Klisyri.
10. Gjenta trinnene ovenfor hver dag med behandling til omtrent samme tidspunkt hver dag.



Dersom du tar for mye av Klisyri

Vask det behandlede området med mild såpe og vann. Snakk med lege eller apotek dersom du får alvorlige hudreaksjoner.

Dersom du har glemt å ta Klisyri

Dersom du glemmer en dose, påfør salven så snart du husker det og fortsett deretter i henhold til den oppsatte tidsplanen. Ikke påfør salven mer enn én gang om dagen.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Etter å ha brukt dette legemidlet, kan du få bivirkninger i hudområdet der du påførte salven. Disse bivirkningene kan bli verre i opptil 8 dager etter at du startet behandlingen og de vil vanligvis forsvinne innen 2 til 3 uker etter fullført behandling. Kontakt lege dersom disse bivirkningene blir alvorlige.

Bivirkningene som oftest forekommer i det behandlede området:

Svært vanlige (forekommer hos flere enn 1 av 10 personer)

- rødhet (erytem)
- hudavskalling (flassing)
- skorper (skorpedannelse)
- hevelse
- tap av det øverste hudlaget (erosjon, sår)

Andre mulige bivirkninger i det behandlede området:

Vanlige (forekommer hos opptil 1 av 10 personer)

- smerte (ømhet, stikkende eller brennende følelse)
- kløe (pruritus)
- blemmer (vesikler, pustler)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale](#)

meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Klisyri

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på den ytre esken og etiketten etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Kun til engangsbruk. Ikke bruk doseposene igjen etter at de er åpnet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Klisyri

- Virkestoff er tirbanibulin. Hver dosepose inneholder 2,5 mg tirbanibulin i 250 mg salve. Hvert gram salve inneholder 10 mg tirbanibulin.
- Andre innholdsstoffer er propylenglykol og glyserolmonostearat 40-55.

Hvordan Klisyri ser ut og innholdet i pakningen

Hver dosepose med Klisyri inneholder 250 mg hvit til offwhite salve.

Hver pakning inneholder 5 doseposer av polyetylen/aluminiumsfolie.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

Almirall Hermal GmbH
Scholtzstrasse 3
21465 Reinbek
Tyskland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

**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 Limited, 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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.