ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Klisyri 10 mg/g maść

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy gram maści zawiera 10 mg tyrbanibuliny.
Każda saszetka zawiera 2,5 mg tyrbanibuliny w 250 mg maści.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:
Propylenowy glikol 890 mg/g maści

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Maść.
Maść w kolorze białym lub białawym.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Klisyri wskazany jest w leczeniu powierzchniowym niehiperkeratotycznego, niehipertroficznego rogowacenia słonecznego (stopnia I w skali Olsena) twarzy albo skóry głowy u osób dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Maść z tyrbanibuliną należy stosować na zmieniony chorobowo obszar na twarzy albo skórze głowy, raz na dobę, przez pięć kolejnych dni stanowiących jeden cykl leczenia. Na leczony obszar o powierzchni do 25cm^2 należy nanieść cienką warstwę maści.

W przypadku pominięcia dawki należy zastosować maść jak najszybciej, a następnie kontynuować stosowanie zgodnie ze schematem leczenia. Nie należy jednak stosować maści częściej niż raz na dobę.

Maści z tyrbanibuliną nie należy stosować do momentu wygojenia się skóry po leczeniu z zastosowaniem jakiegokolwiek innego produktu leczniczego, procedury albo zabiegu chirurgicznego oraz nie należy jej nanosić na otwarte rany ani uszkodzoną skórę (patrz punkt 4.4).

Efekt terapeutyczny można ocenić po około ośmiu tygodniach od rozpoczęcia leczenia. Jeżeli w badaniu kontrolnym nie stwierdzono całkowitego ustąpienia objawów na leczonym obszarze, po około ośmiu tygodniach od rozpoczęcia cyklu leczenia albo później, należy ponownie ocenić efekty leczenia i ponownie rozważyć jego wdrożenie.

Nie są dostępne dane kliniczne dotyczące leczenia przez dłużej niż jeden cykl obejmujący pięć kolejnych dni (patrz punkt 4.4). W przypadku ponownego wystąpienia objawów lub pojawienia się nowych zmian w leczonym obszarze należy rozważyć inne opcje leczenia.

Szczególne grupy pacjentów

Niewydolność wątroby lub nerek

Nie przeprowadzono badań tyrbanibuliny u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. Na podstawie badań farmakologii klinicznej i badań *in vitro* stwierdzono, że korekta dawki nie jest konieczna (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Korekta dawki nie jest wymagana (patrz punkt 5.1).

Dzieci i młodzież

Stosowanie produktu leczniczego Klisyri u dzieci i młodzieży nie jest właściwe we wskazaniu jakim jest rogowacenie słoneczne.

Sposób podawania

Maść z tyrbanibuliną jest przeznaczona wyłącznie do stosowania zewnętrznego. Należy unikać kontaktu z oczami, ustami i wewnętrzną stroną nozdzy bądź uszu.

Każda saszetka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użytku i należy ją wyrzucić po wykorzystaniu (patrz punkt 6.6.).

Lekarz powinien rozpocząć i monitorować leczenie.

Przed zastosowaniem tyrbanibuliny należy umyć obszar leczenia wodą z łagodnym mydłem i osuszyć go. Część maści z jednorazowej saszetki należy wycisnąć na czubek palca i nałożyć równą, cienką warstwę na cały leczony obszar, o maksymalnej powierzchni 25 cm^2. Maść należy stosować mniej więcej o tej samej porze każdego dnia. Leczonego obszaru nie należy bandażować ani w inny sposób osłaniać. Należy unikać mycia i dotykania leczonego obszaru przez około osiem godzin po zastosowaniu tyrbanibuliny. Po tym czasie leczony obszar można umyć wodą z łagodnym mydłem.

Ręce należy umyć wodą z mydłem przed użyciem maści i bezpośrednio po jej zastosowaniu.

Maść z tyrbanibuliną jest przeznaczona do stosowania na twarz lub skórę głowy. Informacje dotyczące niewłaściwej drogi podania można znaleźć w punkcie 4.4.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nieprawidłowa droga podania

Należy unikać kontaktu produktu leczniczego Klisyri z oczami. Maść z tyrbanibuliną może powodować podrażnienie oczu. W razie przypadkowego kontaktu produktu leczniczego z oczami, należy natychmiast przepłukać je dużą ilością wody, a pacjent powinien jak najszybciej skontaktować się z lekarzem.

Maści z tyrbanibuliną nie wolno spożywać. W razie przypadkowego spożycia należy wypić dużą ilość wody i skontaktować się z lekarzem.

Maści z tyrbanibuliną nie należy stosować wewnątrz nozdrzy ani uszu ani na wargi.

Nie zaleca się stosowania maści z tyrbanibuliną do momentu wygojenia się skóry po leczeniu z zastosowaniem jakiegokolwiek innego produktu leczniczego, procedury albo zabiegu chirurgicznego oraz nie należy jej nanosić na otwarte rany ani na uszkodzoną skórę, jeżeli doszło do naruszenia bariery skórnej (patrz punkt 4.2).

Miejscowe reakcje skórne

Po miejscowym zastosowaniu maści z tyrbanibuliną mogą wystąpić miejscowe reakcje skórne na leczonym obszarze, w tym rumień, łuszczenie się skóry, tworzenie się strupów, obrzęk, nadżerki/owrzodzenie oraz powstawanie pęcherzyków/krost (patrz punkt 4.8). Odpowiednia ocena efektów leczenia może nie być możliwa przed ustąpieniem miejscowych reakcji skórnych.

Ekspozycja na światło słoneczne

Ze względu na charakter choroby należy unikać nadmiernej ekspozycji na światło słoneczne (w tym lampy kwarcowe i solaria) albo ją minimalizować.

Pacjenci o obniżonej odporności

Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania maści z tyrbanibuliną u pacjentów z obniżoną odpornością.

Ryzyko progresji raka skóry

Zmiany wyglądu rogowacenia słonecznego mogą być oznaką progresji choroby do raka kolczystokomórkowego. Zmiany w zakresie rogowacenia słonecznego, które są nieprawidłowe w obrazie klinicznym lub podejrzenie wystąpienia nowotworu złośliwego wymagają odpowiedniego postępowania.

Glikol propylenowy

Glikol propylenowy może powodować podrażnienie skóry.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono żadnych badań dotyczących interakcji.

Biorąc pod uwagę drogę podania (miejscowa), krótki czas dawkowania (pięć dni) i niską ekspozycję ogólnoustrojową (nanomolowe średnie C_{max}) oraz dane *in vitro*, stwierdzono, że maść z tyrbanibuliną ma niski potencjał interakcji w przypadku maksymalnej ekspozycji klinicznej.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania tyrbanibuliny u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Maść zawierająca tyrbanibulinę nie jest zalecana do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy tyrbanibulina/metabolity przenikają do mleka ludzkiego.

Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci.

Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać stosowanie produktu leczniczego, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Nie są dostępne dane dotyczące ludzi na temat wpływu maści z tyrbanibuliną na płodność. Uznano, że zmiany zaobserwowane w nieklinicznych badaniach dotyczących płodności i wczesnego rozwoju zarodkowego u szczurów wskazują na występowanie toksycznego wpływu na męską płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Maść z tyrbanibuliną nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należą miejscowe reakcje skórne. Miejscowe reakcje skórne obejmowały: rumień (91%), łuszczenie się skóry (82%), tworzenie się strupów (46%), obrzęk (39%), nadżerki/owrzodzenie (12%) oraz powstawanie pęcherzyków/krost (8%) w miejscu zastosowania. Ponadto w obszarze leczenia zgłaszano świąd (9,1%) i ból (9,9%) w miejscu zastosowania.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Tabela 1 zawiera listę działań niepożądanych zgłoszonych w badaniach klinicznych. Częstość występowania została zdefiniowana jako: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000), bardzo rzadko (<1/10 000), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1: Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	**Preferowany termin**	**Częstotliwość**
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Rumień w miejscu zastosowania	Bardzo często
	Łuszczenie w miejscu zastosowania	Bardzo często
	Strup (tworzenie się strupów) w miejscu zastosowania	Bardzo często
	Obrzęk w miejscu zastosowania	Bardzo często
	Nadżerka (w tym owrzodzenie) w miejscu zastosowania	Bardzo często
	Ból w miejscu zastosowania[a]	Często
	Świąd w miejscu zastosowania	Często
	Pęcherzyki (w tym krosty) w miejscu zastosowania	Często

a) Ból w miejscu zastosowania obejmuje: ból, tkliwość, kłucie i uczucie pieczenia w miejscu zastosowania.

Opis wybranych działań niepożądanych

Miejscowe reakcje skórne
Większość reakcji skórnych miała charakter przejściowy oraz nasilenie od lekkiego do umiarkowanego. Po zastosowaniu maści z tyrbanibuliną częstość występowania miejscowych reakcji skórnych o większym nasileniu niż w punkcie początkowym była następująca: rumień (91%), łuszczenie się skóry (82%), tworzenie się strupów (46%), obrzęk (39%), nadżerki/owrzodzenie (12%) oraz powstawanie pęcherzyków/krost (8%). Ogólna częstość występowania ciężkich miejscowych reakcji skórnych wynosiła 13%. Do ciężkich miejscowych reakcji skórnych, których częstość występowania wynosiła >1%, należały: łuszczenie się skóry (9%), rumień (6%) i tworzenie się strupów (2%). Żadna z miejscowych reakcji skórnych nie wymagała leczenia.

Ogólnie liczba miejscowych reakcji skórnych osiągała poziom szczytowy 8 dni po rozpoczęciu leczenia i zwykle reakcje te ustępowały w ciągu 2 do 3 tygodni po zakończeniu leczenia maścią z tyrbanibuliną.

Świąd i ból w obszarze leczenia
Świąd i ból występujące w obszarze leczenia miały nasilenie od łagodnego do umiarkowanego, charakter przejściowy (występowały głównie w okresie pierwszych 10 dni od momentu rozpoczęcia leczenia), a większość z tych zdarzeń nie wymagała leczenia.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie na skutek miejscowego zastosowania maści z tyrbanibuliną może powodować zwiększenie częstości występowania i nasilenia miejscowych reakcji skórnych. Nie przewiduje się wystąpienia objawów ogólnoustrojowych w wyniku przedawkowania po miejscowym zastosowaniu maści z tyrbanibuliną ze względu na małe wchłanianie ogólnoustrojowe tyrbanibuliny. Postępowanie w przypadku przedawkowania powinno obejmować leczenie objawów klinicznych.

Informacje na temat nieprawidłowej drogi podania znajdują się w punkcie 4.4.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Antybiotyki i chemioterapeutyki do zastosowań dermatologicznych, inne chemioterapeutyki, kod ATC: D06BX03

Mechanizm działania

Tyrbanibulina zaburza mikrotubule, wiążąc się bezpośrednio z tubuliną, co indukuje zatrzymanie cyklu komórkowego i śmierć rozrastających się komórek oraz jest związane z zakłóceniem sygnalizacji kinazy tyrozynowej Src.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tyrbanibuliny na twarzy albo na skórze głowy przez pięć kolejnych dni badano w dwóch kluczowych randomizowanych badaniach fazy III, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną stosującą nośnik (KX01-AK-003 oraz KX01-AK-

004), z udziałem 702 dorosłych pacjentów (353 pacjentów leczonych z zastosowaniem tyrbanibuliny i 349 pacjentów leczonych z zastosowaniem nośnika).

U pacjentów występowało od czterech do ośmiu klinicznie typowych, widocznych, wyraźnych, niehiperkeratotycznych, niehipertroficznych zmian związanych z rogowaceniem słonecznym znajdujących się na obszarze leczenia, obejmującym 25 cm^2 twarzy albo skóry głowy. Każdego planowego dnia podania dawki maść stosowano na cały obszar leczenia. W grupie stosującej tyrbanibulinę średnia wieku wynosiła 69 lat (zakres od 46 do 90 lat), a 96% pacjentów miało I, II albo III typ skóry według klasyfikacji Fitzpatricka. Skuteczność, mierzona jako całkowite (pierwszorzędowy punkt końcowy) i częściowe ustąpienie objawów były oceniane w dniu 57.

W dniu 57. u pacjentów leczonych z zastosowaniem tyrbanibuliny wskaźnik całkowitego i częściowego ustąpienia objawów był wyższy w sposób statystycznie istotny niż u pacjentów leczonych z zastosowaniem nośnika (p<0,0001) (patrz Tabela 2). Skuteczność była niższa w przypadku zmian chorobowych na skórze głowy w porównaniu ze zmianami chorobowymi na twarzy, aczkolwiek nadal była statystycznie istotna (patrz Tabela 3).

Tabela 2: Wskaźnik całkowitego i częściowego ustąpienia objawów w dniu 57. populacja ITT (dane zbiorcze z badań KX01-AK-003 i KX01-AK-004)

	Łącznie (twarz i skóra głowy)	
	Maść z tyrbanibuliną 10 mg/g (N=353)	**Nośnik (N=349)**
Wskaźnik całkowitego (100%) ustąpienia objawów[a]	49%[c]	9%
Wskaźnik częściowego (≥75%) ustąpienia objawów[b]	72%[c]	18%

ITT = populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem *(intent-to-treat)*

a) Wskaźnik całkowitego ustąpienia objawów zdefiniowano jako odsetek pacjentów, u których nie występowały (żadne) widoczne klinicznie zmiany związane z rogowaceniem słonecznym na obszarze leczenia.
b) Wskaźnik częściowego ustąpienia objawów zdefiniowano jako odsetek pacjentów, u których wyleczonych zostało 75% albo więcej zmian związanych z rogowaceniem słonecznym występujących na obszarze leczenia w punkcie początkowym.
c) p<0,0001; w porównaniu z nośnikiem na podstawie testu Cochrana-Mantela-Haenszela ze stratyfikacją według lokalizacji anatomicznej i badania.

Tabela 3: Wskaźniki całkowitego i częściowego ustąpienia objawów w dniu 57. według lokalizacji anatomicznej, populacja ITT (dane zbiorcze z badań KX01-AK-003 i KX01-AK-004)

Lokalizacja	**Wskaźnik całkowitego (100%) ustąpienia objawów**		**Wskaźnik częściowego (≥75%) ustąpienia objawów**	
	Maść z tyrbanibuliną 10 mg/g (N=353)	**Nośnik (N=349)**	**Maść z tyrbanibuliną 10 mg/g (N=353)**	**Nośnik (N=349)**
Twarz n/N	133/238	23/239	185/238	49/239
%	56%	10%	78%	21%
(95% CI)	(49% - 62%)[a]	(6% - 14%)	(72% - 83%)[a]	(16% - 26%)
Skóra głowy				
n/N	41/115	7/110	70/115	14/110
%	36%	6%	61%	13%
(95% CI)	(27% - 45%)[a]	(3% - 13%)	(51% - 70%)[a]	(7% - 20%)

CI = przedział ufności *(confidence interval)*; ITT = populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem

a) p<0,0001; w porównaniu z nośnikiem na podstawie testu Cochrana-Mantela-Haenszela ze stratyfikacją według badania.

W poszczególnych badaniach wskaźnik całkowitego i częściowego ustąpienia objawów w dniu 57. (pierwszorzędowy i kluczowy drugorzędowy punkt końcowy w tych badaniach) był wyższy w sposób statystycznie istotny w grupie pacjentów leczonych z zastosowaniem tyrbanibuliny w porównaniu z grupą stosującą nośnik ($p \leq 0{,}0003$), zarówno w ujęciu ogólnym jak i według miejsca leczenia (twarz albo skóra głowy).

Skuteczność długoterminowa
Łącznie u 204 pacjentów (174 pacjentów leczonych z zastosowaniem tyrbanibuliny i 30 leczonych z zastosowaniem nośnika) doszło do całkowitego ustąpienia w dniu 57. zmian związanych z rogowaceniem słonecznym na obszarze leczenia i kwalifikowali się oni do udziału w trwającym rok okresie obserwacji kontrolnej, dotyczącym monitorowania bezpieczeństwa i oceny długotrwałej skuteczności na podstawie oceny zmian związanych z rogowaceniem słonecznym w obszarze leczenia.

Po upływie jednego roku współczynnik ponownego występowania objawów u pacjentów leczonych z zastosowaniem tyrbanibuliny wynosił 73%. Wskaźnik nawrotu zmian chorobowych na skórze głowy był wyższy w porównaniu do zmian chorobowych na twarzy. Spośród pacjentów, u których doszło do wznowy, u 86% wystąpiła jedna albo dwie zmiany. Ponadto 48% pacjentów, u których ponownie wystąpiły zmiany chorobowe, zgłosiło wystąpienie co najmniej jednej zmiany, której nie stwierdzono w momencie pierwszego włączenia leczenia (tj. nowo powstałe liczone jako wznowa).

Ryzyko progresji do raka kolczystokomórkowego
Do dnia 57. nie zgłoszono przypadków raka kolczystokomórkowego w obszarze leczenia u pacjentów leczonych z zastosowaniem tyrbanibuliny (0 z 353 pacjentów) albo nośnika (0 z 349 pacjentów). Po przeprowadzeniu oceny w dniu 57. u jednego pacjenta zgłoszono pojedynczy przypadek raka kolczystokomórkowego w obszarze leczenia; zdarzenie to zostało uznane przez badacza za niezwiązane z leczeniem z zastosowaniem tyrbanibuliny.

Pacjenci w podeszłym wieku

Spośród 353 pacjentów stosujących tyrbanibulinę w ramach dwóch randomizowanych badań fazy III, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną stosującą nośnik, 246 pacjentów (70%) było w wieku 65 lat albo starszych. Ogółem nie zaobserwowano różnic dotyczących skuteczności ani bezpieczeństwa pomiędzy młodszymi a starszymi pacjentami.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Klisyri we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu rogowacenia słonecznego (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Maść z tyrbanibuliną była w minimalnym stopniu wchłaniana u 18 pacjentów z rogowaceniem słonecznym, po podaniu miejscowym raz na dobę, przez pięć kolejnych dni, na powierzchni 25 cm^2. Stężenie tyrbanibuliny w osoczu było niskie w stanie stacjonarnym (średnie stężenie maksymalne [C_{max}] równe 0,258 ng/mL albo 0,598 nM oraz AUC_{0-24h} wynoszące 4,09 ng·h/mL).

Dystrybucja

Wiązanie tyrbanibuliny z białkami ludzkiego osocza wynosi około 88%.

Metabolizm

W badaniach *in vitro* tyrbanibulina jest metabolizowana głównie przez CYP3A4 i w mniejszym stopniu przez CYP2C8. Główny szlak metaboliczny stanowią N-debenzylacja i reakcje hydrolizy. Najważniejsze metabolity scharakteryzowano u pacjentów z rogowaceniem słonecznym w ramach badania farmakokinetycznego w warunkach stosowania maksymalnej dawki; wykazano minimalną ekspozycję ogólnoustrojową.

Badania *in vitro* wykazały, że tyrbanibulina nie hamuje ani nie indukuje enzymów cytochromu P450 i nie jest inhibitorem transporterów wypływu i wychwytu w warunkach maksymalnej ekspozycji klinicznej.

Eliminacja

Nie dokonano pełnej charakteryzacji usuwania tyrbanibuliny z organizmu człowieka.

Zaburzenia czynności wątroby i nerek
Nie prowadzono oficjalnych badań dotyczących stosowania maści z tyrbanibuliną u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby albo nerek. Ze względu na niskie narażenie ogólnoustrojowe na tyrbanibulinę, po miejscowym podaniu maści z tyrbanibuliną raz na dobę przez pięć dni, mało prawdopodobne jest, aby zmiany w zakresie czynności wątroby albo nerek miały wpływ na eliminację tyrbanibuliny. W związku z tym korekta dawki nie jest potrzebna (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa oraz badań toksyczności po podaniu wielokrotnym nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.Tyrbanibulina wywoływała umiarkowane podrażnienia podczas kontaktu ze skórą zwierząt, ale nie potwierdzono tego u ludzi.

W badaniach dotyczących genotoksyczności tyrbanibulina nie wykazywała działania mutagennego, ale indukowała uszkodzenia chromosomów i mikrojąder. Wyniki szczegółowych badań sugerowały, że tyrbanibulina ma działanie klastogenne/aneugenne związane z wartością progową, poniżej której zdarzenia związane z genotoksycznością nie są indukowane. Genotoksyczność *in vivo* występowała przy stężeniu w osoczu >20-krotnie wyższym niż ekspozycja u człowieka w badaniu farmakokinetycznym w warunkach stosowania maksymalnej dawki.
W badaniach dotyczących rozwoju zarodka i płodu prowadzonych na szczurach i królikach toksyczny wpływ na zarodek i płód, w tym wady rozwojowe płodu, występował przy 22-krotnie i 65-krotnie większej ekspozycji niż ekspozycja u człowieka, w badaniu farmakokinetycznym w warunkach stosowania maksymalnej dawki, prowadzonym z udziałem ludzi. W badaniach dotyczących rozwoju szczurów w okresie prenatalnym i poporodowym u potomstwa leczonych samic obserwowano spadek płodności i zwiększoną śmiertelność zarodków i płodów.

W badaniach dotyczących płodności i wczesnego rozwoju zarodkowego u szczurów: spadek masy jąder skorelowany ze spadkiem liczby plemników, obniżona ruchliwość plemników, zwiększona częstość występowania nieprawidłowości w budowie plemników oraz zwiększona częstość występowania zwyrodnienia nabłonka nasiennego, uznana za wskazującą na toksyczny wpływ na męską płodność, występowały przy 58-krotnie większej ekspozycji niż ekspozycja człowieka w badaniu farmakokinetycznym, w warunkach stosowania maksymalnej dawki, prowadzonym z udziałem ludzi. Nie odnotowano jednak zmian w zachowaniach reprodukcyjnych osobników męskich ani we wskaźnikach płodności.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Propylenowy glikol
Glicerolu monostearynian 40–55

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Saszetki z warstwą wewnętrzną wykonaną z liniowego polietylenu o niskiej gęstości. Każda saszetka zwiera 250 mg maści.

Opakowanie (pudełko tekturowe) zawiera pięć saszetek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Saszetkę należy wyrzucić po pierwszym użyciu.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1558/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 lipca 2021

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu.

ANEKS II

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Almirall Hermal GmbH
Scholtzstrasse 3
21465 Reinbek
Niemcy

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu**

Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:

Opis	Termin
Badanie bezpieczeństwa po wprowadzeniu do obrotu (PASS): W celu dalszej oceny ryzyka postępu rogowacenia słonecznego i kolejno przekształcenia się w raka kolczystokomórkowego skóry u dorosłych pacjentów z niehiperkeratotycznym, niehipertroficznym rogowaceniem słonecznym leczonych tyrbanibuliną, podmiot odpowiedzialny powinien przeprowadzić wieloośrodkowe, randomizowane, zaślepione dla badacza, prowadzone w	4 kw. 2027 r.

grupach równoległych badanie fazy IV M-14789-41 z grupą kontrolną przyjmującą aktywną substancję leczniczą, realizowane zgodnie z uzgodnionym protokołem, i przedstawić wyniki takiego badania.	

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE ZAWIERAJĄCE 10 mg/g MAŚĆ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Klisyri 10 mg/g maść
tyrbanibulina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda saszetka zawiera 2,5 mg tyrbanibuliny w 250 mg maści.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Propylenowy glikol
Glicerolu monostearynian 40–55

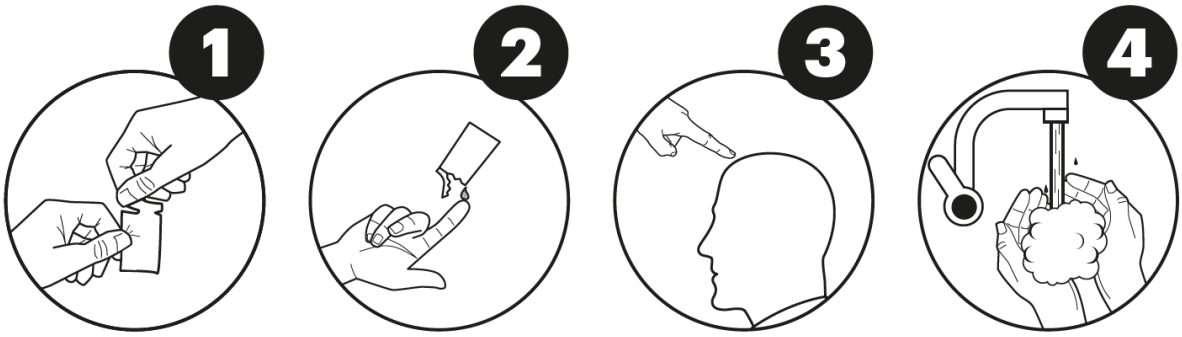
4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Maść
5 saszetek

5. SPOSÓB I DROGAPODANIA

Podanie na skórę
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Wyłącznie do jednorazowego użytku. Wyrzucić saszetkę po użyciu.

Wydrukować na wewnętrznej stronie kartonowego wieczka opakowania:



Otworzyć saszetkę
Wycisnąć część maści na czubek palca
Nanieść maść na zmieniony chorobowo obszar skóry
Umyć ręce
Dalsze informacje znajdują się w ulotce dołączonej do opakowania.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1558/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

klisyri

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

SASZETKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Klisyri 10 mg/g maść
tyrbanibulina
Podanie na skórę

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

250 mg

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Klisyri 10 mg/g maść
tyrbanibulina

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Klisyri i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Klisyri
3. Jak stosować lek Klisyri
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Klisyri
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Klisyri i w jakim celu się go stosuje

Lek Klisyri zawiera substancję czynną tyrbanibulinę. Jest on stosowany w celu leczenia rogowacenia słonecznego o łagodnym nasileniu u osób dorosłych. Rogowacenie słoneczne to występowanie szorstkiego obszaru skóry u osób, które w trakcie długiego czasu były narażone na zbyt dużą ilość światła słonecznego. Lek Klisyri powinien być stosowany jedynie w leczeniu rogowacenia słonecznego o charakterze płaskim, występującego na twarzy i skórze głowy.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Klisyri

Kiedy nie stosować leku Klisyri
- jeśli pacjent ma uczulenie na tyrbanibulinę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności
Przed rozpoczęciem stosowania leku Klisyri należy omówić to lekarzem lub farmaceutą.
- Nie należy stosować leku Klisyri do momentu wygojenia się leczonego obszaru po zastosowaniu jakiegokolwiek innego leku, zabiegu albo leczenia chirurgicznego. Nie należy stosować leku Klisyri na otwarte rany ani uszkodzoną skórę.
- W przypadku dotknięcia obszaru, na który nałożono maść, należy umyć ręce.
- Nie stosować leku Klisyri do oczu. Jeśli lek ten przypadkowo przedostanie się do oka, należy dokładnie przepłukać je dużą ilością wody, jak najszybciej skontaktować się z lekarzem i zabrać ze sobą niniejszą ulotkę.
- Nie stosować maści wewnętrznie – wewnątrz nosa, uszu ani na wargi. W razie przypadkowego kontaktu maści z którąkolwiek z tych części ciała, należy usunąć ją, spłukując wodą.

- Nie należy połykać tego leku. W razie przypadkowego połknięcia tego leku należy wypić dużo wody, skontaktować się z lekarzem i wziąć ze sobą tę ulotkę.
- Poinformować lekarza w przypadku problemów z systemem odpornościowym.
- Należy obserwować miejsce wokół obszaru leczenia pod kątem wystąpienia nowych łuszczących się czerwonych plam, otwartych ran i wypukłych albo brodawkowatych narośli. W razie zauważenia takich zmian, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.
- Po zastosowaniu leku Klisyri należy unikać czynności, które mogą powodować nadmierną potliwość i unikać ekspozycji na światło słoneczne, gdy tylko to możliwe (w tym lamp kwarcowych i solariów). Przebywając na zewnątrz, należy nosić odzież ochronną i nakrycie głowy.
- Po zastosowaniu leku Klisyri nie należy zakrywać leczonego obszaru bandażami.
- Nie należy nakładać większej ilości maści niż zalecona przez lekarza.
- Nie stosować maści częściej niż raz na dobę.
- Nie pozwolić, aby inne osoby albo zwierzęta domowe dotknęły leczonego obszaru w okresie około ośmiu godzin po zastosowaniu maści. W przypadku dotknięcia leczonego obszaru, należy umyć obszar ciała osoby lub zwierzęcia, który miał kontakt z lekiem.
- W przypadku wystąpienia na leczonym obszarze reakcji skórnych związanych z tym lekiem, które staną się poważne (patrz punkt 4) należy skontaktować się z lekarzem.

Dzieci i młodzież
Nie należy stosować tego leku u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat, ponieważ rogowacenie słoneczne nie występuje u nich.

Lek Klisyri a inne leki
Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Jeżeli pacjent stosował wcześniej lek Klisyri albo podobne leki, należy powiedzieć o tym lekarzowi przed rozpoczęciem leczenia.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność
Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.
Leku Klisyri nie należy stosować w okresie ciąży.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
Nie oczekuje się, że ten lek będzie mieć jakikolwiek wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów albo obsługi maszyn.

Lek Klisyri zawiera glikol propylenowy
Glikol propylenowy może powodować podrażnienie skóry.

3. Jak stosować lek Klisyri

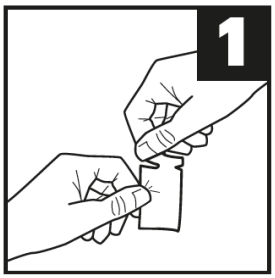
Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

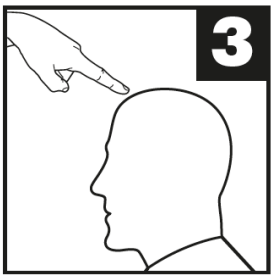
Ten lek jest przeznaczony do leczenia obszaru o powierzchni do 25 cm^2,w ramach tylko jednego pięciodniowego cyklu leczenia. Jeśli objawy występujące w leczonym obszarze nie ustąpią całkowicie po upływie około 8 tygodni od momentu rozpoczęcia cyklu leczenia lub w leczonym obszarze pojawią się nowe zmiany, lekarz powinien ponownie rozważyć stosowane leczenie i należy zastanowić się nad innymi opcjami leczenia.

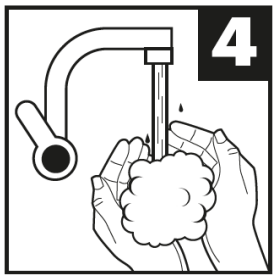
Nałożyć cienką warstwę leku Klisyri na zmieniony chorobowo obszar na twarzy albo skórze głowy, raz na dobę, przez pięć kolejnych dni. Jedna saszetka zawiera ilość maści wystarczającą do pokrycia

całego obszaru leczenia. Nie należy zostawiać otwartej saszetki do wykorzystaniaw kolejnym dniu, nawet jeżeli w środku nadal jest maść.

Instrukcje dotyczące nakładania:
1. Przed nałożeniem maści umyć ręce wodą z mydłem.
2. Umyć chorobowo zmieniony obszar wodą z łagodnym mydłem i delikatnie osuszyć go.
3. Podczas stosowania tego leku za każdym razem otworzyć nową saszetkę.
4. Otworzyć saszetkę wzdłuż perforacji (Rysunek 1).
5. Wycisnąć część maści na czubek palca (Rysunek 2).
6. Nanieść równo cienką warstwę maści na cały chorobowo zmieniony obszar (Rysunek 3).
7. Umyć ręce wodą z mydłem natychmiast po nałożeniu maści (Rysunek 4).
8. Nie myć ani nie dotykać leczonego obszaru przez około osiem godzin. Po tym czasie leczony obszar można umyć wodą z łagodnym mydłem.
9. Po zastosowaniu leku Klisyri nie należy zakrywać leczonego obszaru bandażami.
10. Powtórzyć wszystkie wyżej opisane kroki każdego dnia leczenia mniej więcej o tej samej porze dnia.







Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Klisyri
Umyć leczony obszar wodą z łagodnym mydłem. Skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą w przypadku wystąpienia ciężkich reakcji skórnych.

Pominięcie zastosowania leku Klisyri
W przypadku pominięcia dawki należy jak najszybciej zastosować maść, a następnie kontynuować stosowanie zgodnie z planem. Nie stosować maści częściej niż raz na dobę.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Po zastosowaniu tego leku u pacjenta mogą wystąpić działania niepożądane w miejscu nałożenia maści. Te działania niepożądane mogą nasilać się przez maksymalnie osiem dni po rozpoczęciu leczenia i zazwyczaj ustępują w ciągu dwóch do trzech tygodni po zakończeniu leczenia.
W przypadku nasilenia się tych działań niepożądanych należy skontaktować się z lekarzem.

Najczęściej występujące działania niepożądane w leczonym obszarze:

Bardzo często (mogą występować u więcej niż 1 na 10 osób)
- zaczerwienienie (rumień);
- łuszczenie się skóry;
- tworzenie się strupów;
- obrzęk;
- utrata wierzchniej warstwy skóry (nadżerka, owrzodzenie).

Inne możliwe działania niepożądane w leczonym obszarze:

Często (mogą występować u nie więcej niż u 1 na 10 osób)

- ból (tkliwość, kłucie albo uczucie pieczenia);
- swędzenie (świąd);
- pęcherze (pęcherzyki, krosty).

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania" wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Klisyri

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku tekturowym i etykiecie po: „Termin ważności (EXP)".Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Wyłącznie do jednorazowego użytku. Nie używać saszetki ponownie po otwarciu.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Klisyri
- Substancją czynną leku jest tyrbanibulina. Każda saszetka zawiera 2,5 mg tyrbanibuliny w 250 mg maści. Każdy gram maści zawiera 10 mg tyrbanibuliny.
- Pozostałe składniki to propylenowy glikol i glicerolu monostearynian 40–55.

Jak wygląda lek Klisyri i co zawiera opakowanie
Każda saszetka leku Klisyri zwiera 250 mg maści w kolorze białym lub białawym.
Każde opakowanie (pudełko tekturowe) zawiera pięć saszetek z polietylenu/folii aluminiowej.

Podmiot odpowiedzialny
Almirall, S.A.
Ronda General Mitre, 151
08022 Barcelona
Hiszpania

Wytwórca
Almirall Hermal GmbH
Scholtzstrasse 3
21465 Reinbek
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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
Tel (Česká republika / Slovenská republika):
+420 220 990 139

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

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

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

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

Ireland
Almirall, S.A.
Tel: +353 1800 849322

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 70 00

Italia
Almirall SpA
Tel.: +39 02 346181

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu.