

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Klisyri 10 mg/g pomada

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada grama de pomada contém 10 mg de tirbanibulina.

Cada saqueta contém 2,5 mg de tirbanibulina em 250 mg de pomada.

Excipientes com efeito conhecido:

Propilenoglicol 890 mg/g de pomada

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pomada.

Pomada branca a esbranquiçada.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Klisyri é indicado para o tratamento de campo da queratose actínica não hiperqueratótica e não hipertrófica (Olsen grau 1) da face ou do couro cabeludo em adultos.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A pomada de tirbanibulina deve ser aplicada na área afetada da face ou couro cabeludo, uma vez por dia, durante um ciclo de tratamento de 5 dias consecutivos. Deve ser aplicada uma fina camada de pomada para cobrir a área de tratamento até 25cm².

Caso o doente se tenha esquecido de aplicar uma dose, deve aplicar a pomada assim que se lembrar e, em seguida, prosseguir com o esquema habitual. No entanto, a pomada não deve ser aplicada mais de uma vez por dia.

A pomada de tirbanibulina não deve ser aplicada até que a pele esteja cicatrizada após o tratamento com qualquer medicamento, procedimento ou tratamento cirúrgico anterior e não deve ser aplicado em feridas abertas ou pele gretada (ver secção 4.4).

O efeito terapêutico pode ser avaliado aproximadamente 8 semanas após o início do tratamento. Se a área tratada não apresentar eliminação completa no exame de seguimento, cerca de 8 semanas após o início do ciclo de tratamento ou posteriormente, o tratamento deve ser reavaliado e repensado.

Não existem dados clínicos disponíveis sobre o tratamento com mais de 1 ciclo de tratamento de 5 dias consecutivos (ver secção 4.4). Devem ser consideradas outras opções de tratamento em caso de ocorrência de recidivas ou desenvolvimento de novas lesões dentro da área de tratamento.

Populações especiais

Compromisso hepático ou renal

Tirbanibulina não foi estudada em doentes com compromisso renal ou hepático. Com base na farmacologia clínica e em estudos *in vitro*, não são necessários ajustes posológicos (ver secção 5.2).

População idosa

Não é necessário ajuste posológico (ver secção 5.1).

População pediátrica

Não existe utilização relevante de Klisyri na população pediátrica para a indicação de queratose actínica.

Modo de administração

A pomada de tirbanibulina destina-se apenas a uso externo. Deve ser evitado o contacto com os olhos, lábios, interior das narinas ou ouvidos.

Cada saqueta destina-se a uma única utilização e deve ser eliminada após a utilização (ver secção 6.6).

O tratamento deve ser iniciado e monitorizado por um médico.

Antes de aplicar tirbanibulina, os doentes devem lavar a área de tratamento com água e sabão neutro e secá-la. Deve-se colocar um pouco de pomada de uma saqueta de uso único na ponta do dedo e aplicar uniformemente uma camada fina numa área de tratamento máxima de 25 cm².

Deve-se aplicar a pomada todos os dias, aproximadamente à mesma hora. A área tratada não deve ser coberta com ligaduras nem ocluída de outro modo. Deve-se evitar lavar e tocar na área tratada durante, aproximadamente, 8 horas após a aplicação de tirbanibulina. Após este período, a área tratada pode ser lavada com água e sabão neutro.

Deve-se lavar as mãos com água e sabão antes e imediatamente após a aplicação da pomada.

A pomada de tirbanibulina é para aplicação na face ou no couro cabeludo. Para indicações sobre vias de administração incorretas, ver secção 4.4.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Via de administração incorreta

Deve-se evitar o contacto com os olhos. A pomada de tirbanibulina pode causar irritação nos olhos. No caso de contacto acidental com os olhos, estes devem ser enxaguados imediatamente com água em abundância e o doente deve procurar assistência médica o mais rapidamente possível.

A pomada de tirbanibulina não deve ser ingerida. Se ocorrer ingestão acidental, o doente deve beber muita água e procurar assistência médica.

A pomada de tirbanibulina não deve ser usada no interior das narinas, no interior dos ouvidos ou nos lábios.

A aplicação de pomada de tirbanibulina não é recomendada até que a pele esteja cicatrizada após o tratamento com qualquer medicamento, procedimento ou tratamento cirúrgico anterior e não deve ser aplicada em feridas abertas ou feridas na pele onde a barreira da pele esteja comprometida (ver secção 4.2).

Reações cutâneas locais

Reações cutâneas locais na área tratada, incluindo eritema, esfoliação/descamação, formação de crostas, edema, erosão/ulceração e vesiculação/pustulação, podem ocorrer após a aplicação tópica da pomada de tirbanibulina (ver secção 4.8). O efeito do tratamento pode não ser avaliado adequadamente até ao desaparecimento das reações cutâneas locais.

Exposição ao sol

Devido à natureza da doença, a exposição excessiva à luz solar (incluindo lâmpadas e camas de solário) deve ser evitada ou minimizada.

Doentes imunocomprometidos

A pomada de tirbanibulina deve ser utilizada com precaução em doentes imunocomprometidos (ver secção 4.2).

Risco de progressão para cancro da pele

Alterações no aparecimento de queratose actínica podem sugerir uma progressão para carcinoma espinocelular invasivo. Lesões clinicamente atípicas para queratose actínica ou suspeitas de malignidade devem ser controladas adequadamente.

Propilenoglicol

O propilenoglicol pode causar irritação da pele.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação.

Dada a via de administração (tópica), a curta duração da aplicação (5 dias), a baixa exposição sistémica ($C_{m\acute{a}x}$ subnanomolar média) e os dados *in vitro*, existe um baixo potencial para interação com a pomada de tirbanibulina na exposição clínica máxima.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de tirbanibulina em mulheres grávidas, é limitada ou inexistente. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

A pomada de tirbanibulina não é recomendada durante a gravidez nem em mulheres em idade fértil que não façam contraceção.

Amamentação

Desconhece-se se a tirbanibulina/metabolitos são excretados no leite materno humano.

Não pode ser excluído um risco para os recém-nascidos/lactentes.

Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com a pomada de tirbanibulina, tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Não existem dados disponíveis na espécie humana acerca do efeito da pomada de tirbanibulina na fertilidade. Num estudo não clínico de fertilidade e desenvolvimento embrionário inicial em ratos, ocorreram alterações consideradas indicativas de toxicidade para a fertilidade masculina (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos da pomada de tirbanibulina sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas notificadas com mais frequência são reações cutâneas locais. As reações cutâneas locais incluíram eritema (91%), esfoliação/descamação (82%), formação de crostas (46%), edema (39%), erosão/ulceração (12%) e aparecimento de vesículas/pústulas (8%) no local da aplicação. Além destas, foram relatados, na área de tratamento, prurido (9,1%) e dor (9,9%) no local da aplicação.

Lista tabelada de reações adversas

Na Tabela 1 encontram-se listadas as reações adversas que foram notificadas em estudos. As frequências são definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muito raras ($< 1/10.000$); frequência desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Tabela 1: Reações adversas

Classe de sistema de órgãos MedDRA	Termo preferencial	Frequência
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Eritema no local da aplicação	Muito frequente
	Esfoliação no local de aplicação (esfoliação e descamação)	Muito frequente
	Crosta no local de aplicação (formação de crostas)	Muito frequente
	Edema no local de aplicação	Muito frequente
	Erosão no local de aplicação (incluindo úlcera)	Muito frequente
	Dor no local da aplicação ^a	Frequente
	Prurido no local da aplicação	Frequente
	Vesículas no local da aplicação (incluindo pústulas)	Frequente

a) A dor no local da aplicação inclui dor, sensibilidade, sensação de picadas e ardor no local da aplicação.

Descrição de reações adversas selecionadas

Reações cutâneas locais

A maioria das reações cutâneas locais foi transitória e de gravidade ligeira a moderada. Após a aplicação da pomada de tirbanibulina, as incidências de reações cutâneas locais com um grau de gravidade superior à situação basal foram eritema (91%), esfoliação/descamação (82%), formação de

crostas (46%), edema (39%), erosão/ulceração (12%) e aparecimento de vesículas/pústulas (8%). As reações cutâneas locais graves ocorreram com uma incidência global de 13%. As reações cutâneas locais graves que ocorreram com uma incidência > 1% foram: esfoliação/descamação (9%), eritema (6%) e formação de crostas (2%). Nenhuma das reações cutâneas locais necessitou de tratamento.

Em geral, as reações cutâneas locais atingiram o pico 8 dias depois do início do tratamento, tendo-se verificado a sua resolução no prazo de 2 a 3 semanas depois da conclusão do tratamento com a pomada de tirbanibulina.

Prurido e dor no local

Os eventos de prurido e dor no local de aplicação foram de gravidade ligeira a moderada, de natureza transitória (a maioria ocorrendo durante os primeiros 10 dias desde o início do tratamento), e a maioria não necessitou de tratamento.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. **Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).**

4.9 Sobredosagem

A sobredosagem após aplicação tópica com pomada de tirbanibulina pode causar um aumento na incidência e gravidade das reações cutâneas locais. Não são esperados sinais sistémicos de sobredosagem após a aplicação tópica da pomada de tirbanibulina devido à baixa absorção sistémica da tirbanibulina. O tratamento da sobredosagem deve consistir no tratamento dos sintomas clínicos.

Para informação sobre vias de administração incorretas, ver secção 4.4.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: antibióticos e quimioterápicos para uso dermatológico, outros quimioterápicos, código ATC: D06BX03

Mecanismo de ação

A tirbanibulina interrompe os microtúbulos através da ligação direta à tubulina, que induz o bloqueio do ciclo celular e a morte apoptótica das células em proliferação, e está associada à interrupção da sinalização da tirosina quinase Src.

Eficácia e segurança clínica

A eficácia e a segurança da tirbanibulina aplicada na face ou couro cabeludo durante 5 dias consecutivos foram estudadas em 2 estudos de Fase III aleatorizados, em dupla-ocultação e controlados por veículo (KX01-AK-003 e KX01-AK-004), com a inclusão de 702 doentes adultos (353 doentes tratados com tirbanibulina e 349 doentes tratados com veículo).

Os doentes tinham 4 a 8 lesões de queratose actínica clinicamente típicas, visíveis, discretas, não hiperqueratóticas, não hipertróficas, numa área de tratamento contígua de 25 cm², na face ou couro cabeludo. Em cada dia de aplicação programada, a pomada foi aplicada em toda a área de tratamento. No grupo de tirbanibulina, a média de idades foi de 69 anos (entre 46 e 90 anos) e 96% dos doentes tinham pele de tipo I, II ou III de acordo com a escala de Fitzpatrick. A eficácia, medida pela taxa de eliminação completa (parâmetro de avaliação primário) e parcial foi avaliada no dia 57.

No dia 57, os doentes tratados com tirbanibulina tiveram taxas de eliminação, parcial e completa, estatística e significativamente mais elevadas do que os doentes tratados com veículo ($p < 0,0001$) (ver Tabela 2). A eficácia foi menor nas lesões no couro cabeludo em comparação com as lesões faciais, embora ainda estatisticamente significativa (ver Tabela 3).

Tabela 2: Taxas de eliminação completa e parcial no dia 57, população ITT (dados agrupados KX01-AK-003 e KX01-AK-004)

	Geral (face e couro cabeludo)	
	Tirbanibulina 10 mg/g pomada (N=353)	Veículo (N=349)
Taxa de eliminação completa (100%) ^a	49% ^c	9%
Taxa de eliminação parcial ($\geq 75\%$) ^b	72% ^c	18%

ITT = intenção de tratar

- A taxa de eliminação completa foi definida como a proporção de doentes sem (zero) lesões de queratose actínica clinicamente visíveis na área de tratamento.
- A taxa de eliminação parcial foi definida como a percentagem de doentes, nos quais, 75% ou mais das lesões de queratose actínica na situação basal foram eliminadas na área de tratamento.
- $p < 0,0001$; em comparação com o veículo através do teste Cochran-Mantel-Haenszel estratificado por localização anatómica e estudo.

Tabela 3: Taxas de eliminação completa e parcial no dia 57 por localização anatómica, população ITT (dados agrupados KX01-AK-003 e KX01-AK-004)

Localização		Taxa de eliminação completa (100%)		Taxa de eliminação parcial ($\geq 75\%$)	
		Tirbanibulina 10 mg/g pomada (N=353)	Veículo (N=349)	Tirbanibulina 10 mg/g pomada (N=353)	Veículo (N=349)
Face	n/N	133/238	23/239	185/238	49/239
	%	56%	10%	78%	21%
	(IC 95%)	(49% - 62%) ^a	(6% - 14%)	(72% - 83%) ^a	(16% - 26%)
Couro cabeludo	n/N	41/115	7/110	70/115	14/110
	%	36%	6%	61%	13%
	(IC 95%)	(27% - 45%) ^a	(3% - 13%)	(51% - 70%) ^a	(7% - 20%)

IC = intervalo de confiança; ITT = intenção de tratar

- $p < 0,0001$; em comparação com o veículo através do teste Cochran-Mantel-Haenszel estratificado por estudo.

Nos estudos individuais, as taxas de eliminação total e parcial no dia 57 (os parâmetros de avaliação primários e secundários principais nestes estudos) foram estatística e significativamente superiores no grupo tratado com tirbanibulina em comparação com o grupo do veículo ($p \leq 0,0003$), tanto de um modo geral como por localização do tratamento (face ou couro cabeludo).

Eficácia de longo prazo

No dia 57, num total de 204 doentes verificou-se a eliminação completa das lesões de queratose actínica na área de tratamento (174 tratados com tirbanibulina e 30 tratados com veículo), tendo estes sido elegíveis para um período de seguimento de 1 ano, para monitorização de segurança e avaliação da eficácia sustentada através da avaliação das lesões de queratose actínica na área de tratamento.

Após um ano, a taxa de recorrência em doentes tratados com Klisyri foi de 73%. Houve uma taxa de recidiva maior para lesões no couro cabeludo em comparação com as lesões faciais. Dos doentes que desenvolveram recidivas, 86% tinham 1 ou 2 lesões. Além disso, 48% dos doentes que desenvolveram recidivas notificaram, pelo menos, 1 lesão que não tinha sido identificada aquando do tratamento inicial (ou seja, lesões de ocorrência recente, consideradas como recidivas).

Risco de progressão para carcinoma espinocelular (SCC)

No dia 57, não houve notificações de SCC na área de tratamento em doentes tratados com tirbanibulina (0 de 353 doentes) ou veículo (0 de 349 doentes). Foi notificado um SCC isolado na área de tratamento em 1 doente após a avaliação do dia 57; este evento foi considerado pelo investigador como não estando relacionado com o tratamento com tirbanibulina.

População idosa

Dos 353 doentes tratados com tirbanibulina nos 2 estudos de Fase III aleatorizados, em dupla-ocultação e controlados por veículo, 246 doentes (70%) tinham idade igual ou superior a 65 anos. Não foram observadas quaisquer diferenças gerais na segurança ou eficácia entre doentes mais jovens e mais idosos.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Klisyri em todos os subgrupos da população pediátrica no tratamento da queratose actínica (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A pomada de tirbanibulina foi minimamente absorvida em 18 doentes com queratose actínica após aplicação tópica, uma vez por dia, durante 5 dias consecutivos, numa área de 25 cm². As concentrações plasmáticas de tirbanibulina foram baixas no estado estacionário (concentração máxima [C_{máx}] média de 0,258 ng/ml ou 0,598 nM e AUC_{0-24h} de 4,09 ng h/ml).

Distribuição

A ligação da tirbanibulina às proteínas plasmáticas humanas é de aproximadamente 88%.

Biotransformação

In vitro, a tirbanibulina é metabolizada principalmente pelo CYP3A4 e em menor grau pelo CYP2C8. As principais vias metabólicas são as reações de N-desbenzilação e hidrólise. Os metabolitos mais relevantes foram caracterizados em doentes com queratose actínica num estudo farmacocinético de uso máximo, os quais apresentaram uma exposição sistémica mínima.

Os estudos *in vitro* mostram que a tirbanibulina não inibe ou induz as enzimas do citocromo P450 e não é um inibidor dos transportadores de efluxo e captação em exposições clínicas máximas.

Eliminação

A eliminação da tirbanibulina não foi totalmente caracterizada em humanos.

Compromisso hepático e renal

Não foram realizados estudos formais com a pomada de tirbanibulina em doentes com compromisso hepático ou renal. Devido à baixa exposição sistémica à tirbanibulina, após a aplicação tópica da pomada de tirbanibulina, uma vez por dia, durante 5 dias, é improvável que as alterações na função hepática ou renal tenham qualquer efeito na eliminação da tirbanibulina. Assim, não são considerados necessários ajustes posológicos (ver secção 4.2).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança e toxicidade de dose repetida.

A tirbanibulina era um sensibilizador por contacto moderado em animais, mas tal não foi confirmado em humanos.

A tirbanibulina não foi mutagénica, mas induziu danos cromossómicos e micronúcleos em estudos de genotoxicidade. Testes detalhados sugeriram que a tirbanibulina é clastogénica/aneugénica e associada a um limiar, abaixo do qual não há indução de eventos genotóxicos. *In vivo*, a genotoxicidade ocorreu com níveis plasmáticos > 20 vezes superiores aos da exposição humana no estudo farmacocinético de utilização máxima.

Em estudos de desenvolvimento embriofetal com ratos e coelhos, a toxicidade embrionária e fetal, incluindo malformações fetais, ocorreu em múltiplos de 22 vezes e 65 vezes superiores aos da exposição humana no estudo farmacocinético de utilização máxima em seres humanos. Num estudo de desenvolvimento pré e pós-natal com ratos, foram observadas reduções na fertilidade e aumento da letalidade embriofetal nas ninhadas de fêmeas tratadas.

Num estudo de fertilidade e desenvolvimento embrionário inicial com ratos, ocorreu diminuição no peso dos testículos que se correlacionou com a diminuição da contagem de espermatozoides, diminuição da motilidade espermática, aumento da incidência de espermatozoides anormais e aumento da incidência de degeneração do epitélio seminífero, considerado indicativo de toxicidade a nível da fertilidade masculina em múltiplos de 58 vezes superiores aos da exposição humana no estudo farmacocinético de utilização máxima em seres humanos. No entanto, não houve alterações nos índices de acasalamento ou fertilidade dos machos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Propilenoglicol

Monoestearato de glicerol 40-55

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não refrigerar ou congelar.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Saquetas com revestimento interno de polietileno linear de baixa densidade. Cada saqueta contém 250 mg de pomada.

Embalagens de 5 saquetas.

6.6 Precauções especiais de eliminação

As saquetas devem ser eliminadas após a primeira utilização.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/21/1558/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 16 de julho de 2021

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Almirall Hermal GmbH
Scholtzstrasse 3
21465 Reinbek
Alemanha

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

• Obrigação de concretizar as medidas de pós-autorização

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
Estudo de segurança pós-autorização (<i>Post-authorisation safety study</i> , PASS): de forma a continuar a investigar o risco de progressão de queratose actínica (QA) para carcinoma espinocelular (SCC) em doentes adultos com queratose actínica (QA) não hiperqueratósica e não hipertrófica tratados com tirbanibulina, o titular da AIM deverá realizar e submeter os resultados do estudo de Fase 4, multicêntrico, aleatorizado, em ocultação para o investigador,	4.º Trim./2027

de controlo ativo, de grupos paralelos, M-14789-41 realizado de acordo com um protocolo acordado.	
---	--

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR DE 10 mg/g POMADA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Klisyri 10 mg/g pomada
tirbanibulina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada saqueta contém 2,5 mg de tirbanibulina em 250 mg de pomada.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Propilenoglicol
Monoestearato de glicerol 40-55

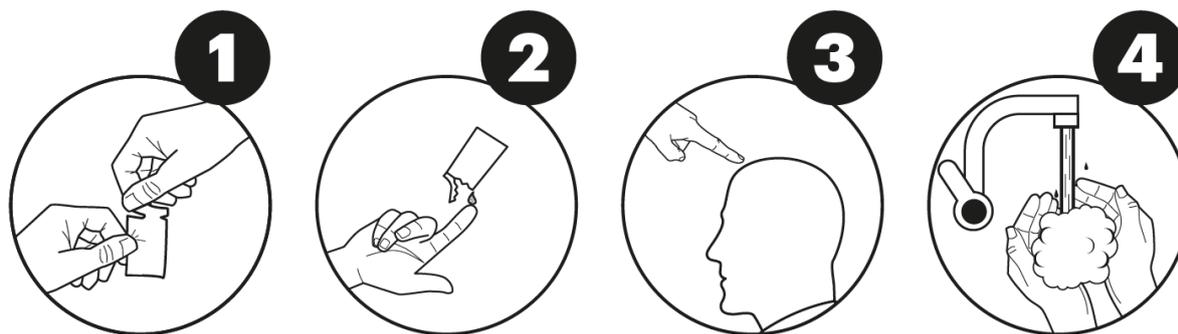
4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pomada
5 saquetas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Uso cutâneo
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Apenas para uma única administração. Eliminar a saqueta após a utilização.

A ser impresso no interior da tampa da embalagem:



Abra a saqueta
Coloque um pouco de pomada na ponta do dedo
Aplique a pomada na área afetada
Lave as mãos
Consulte o folheto informativo para mais informações.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não refrigerar ou congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/21/1558/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

klisyri

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com o identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

SAQUETA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Klisyri 10 mg/g pomada
tirbanibulina
Uso cutâneo

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

250 mg

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Klisyri 10 mg/g pomada tirbanibulina

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Klisyri e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Klisyri
3. Como utilizar Klisyri
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Klisyri
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Klisyri e para que é utilizado

Klisyri contém a substância ativa tirbanibulina. É utilizado para o tratamento da queratose actínica ligeira em adultos. A queratose actínica é uma área áspera da pele que se desenvolve em pessoas que tiveram uma grande exposição ao sol durante muito tempo. Klisyri só deverá ser utilizado para queratose actínica lisa na face e no couro cabeludo.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Klisyri

Não utilize Klisyri

- se tem alergia à tirbanibulina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar Klisyri

- Não use Klisyri até que a área a ser tratada tenha cicatrizado após qualquer medicamento, procedimento ou tratamento cirúrgico anterior. Não aplique Klisyri em feridas abertas ou feridas na pele.
- Lave bem as mãos se tocar na área onde aplicou a pomada.
- Não coloque Klisyri nos seus olhos. Em caso de contacto accidental com os olhos, enxague-os abundantemente com água, procure assistência médica o mais rapidamente possível e leve este folheto consigo.
- Não aplique a pomada internamente, no interior das narinas, no interior dos ouvidos ou nos lábios. Se a pomada tocar accidentalmente em qualquer destas zonas, remova-a enxaguando com água.
- Não engula este medicamento. Beba muita água se engolir accidentalmente este medicamento, procure assistência médica e leve este folheto consigo.

- Informe o seu médico se tiver problemas no seu sistema imunitário.
- Fique atento a quaisquer novas manchas vermelhas escamosas, feridas abertas e pápulas ou verrugas à volta da área tratada. Caso tal ocorra, fale imediatamente com o seu médico.
- Depois de usar Klisyri, evite atividades que possam causar suor excessivo e, tanto quanto possível, evite a exposição à luz solar (incluindo lâmpadas de bronzear e solários). Quando estiver ao ar livre, use roupa de proteção e um chapéu.
- Não cubra a área tratada com ligaduras após a utilização de Klisyri.
- Não aplique mais pomada do que a recomendada pelo médico.
- Não aplique a pomada mais de uma vez por dia.
- Não permita que outras pessoas ou animais de estimação toquem na área tratada durante cerca de 8 horas após a aplicação da pomada. Se lhe tocarem na área tratada, a zona de contacto na outra pessoa ou animal de estimação deve ser lavada.
- Contacte o seu médico se tiver reações locais na pele a este medicamento na área tratada que se tornem graves (ver secção 4).

Crianças e adolescentes

Não administre este medicamento a crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos, porque não têm queratose actínica.

Outros medicamentos e Klisyri

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente ou vier a utilizar outros medicamentos.

Se já usou Klisyri ou medicamentos semelhantes, informe o seu médico antes de iniciar o tratamento.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de utilizar este medicamento.

Klisyri não deve ser utilizado durante a gravidez.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não é de esperar que este medicamento afete a sua capacidade de conduzir veículos ou utilizar máquinas.

Klisyri contém propilenoglicol

O propilenoglicol pode causar irritação da pele.

3. Como utilizar Klisyri

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

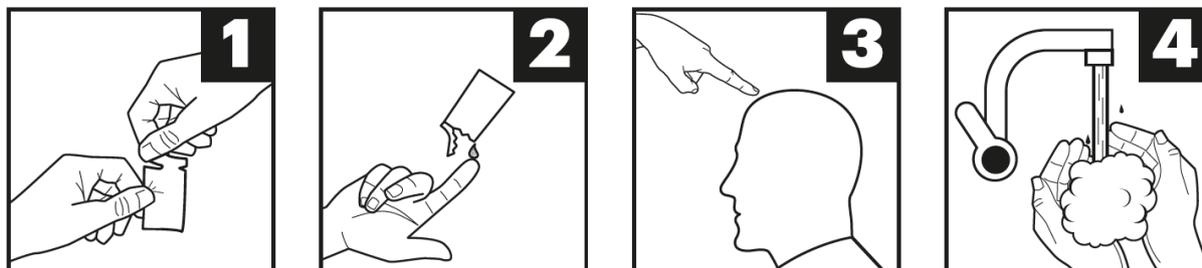
Este medicamento destina-se a tratar uma área até 25 cm² durante um curso de tratamento de apenas cinco dias. Se a área tratada não apresentar eliminação completa cerca de 8 semanas após o início do ciclo de tratamento, ou caso se desenvolvam novas lesões na área de tratamento, o tratamento deve ser reavaliado pelo seu médico e devem ser consideradas outras opções de tratamento.

Aplique uma camada fina de Klisyri na área afetada da face ou couro cabeludo, uma vez por dia, durante 5 dias consecutivos. Uma saqueta contém pomada suficiente para cobrir a área de tratamento. Não guarde a saqueta aberta para outro dia, mesmo se esta ainda contiver pomada.

Instruções de aplicação:

1. Lave as mãos com água e sabão antes de aplicar a pomada.
2. Lave a área afetada com água e sabão neutro e seque-a suavemente.
3. Abra uma nova saqueta sempre que aplicar este medicamento.
4. Abra a saqueta ao longo das perfurações (Figura 1).

5. Coloque um pouco de pomada na ponta do dedo (Figura 2).
6. Aplique uniformemente uma camada fina de pomada sobre toda a área afetada (Figura 3).
7. Lave as mãos com água e sabão imediatamente após a aplicação da pomada (Figura 4).
8. Não lave ou toque na área tratada durante cerca de 8 horas. Após este período, pode lavar a área tratada com água e sabão neutro.
9. Não cubra a área tratada com ligaduras depois de ter aplicado Klisyri.
10. Repita os passos acima para cada dia de tratamento, aproximadamente, à mesma hora do dia.



Se utilizar mais Klisyri do que deveria

Lave a área tratada com água e sabão neutro. Contacte o seu médico ou farmacêutico se tiver reações graves na pele.

Caso se tenha esquecido de utilizar Klisyri

Caso se tenha esquecido de uma dose, aplique a pomada assim que se lembrar e, em seguida, prossiga com o esquema habitual. Não aplique a pomada mais de uma vez por dia.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Após a utilização deste medicamento, pode sentir efeitos indesejáveis na pele onde aplica a pomada. Estes efeitos indesejáveis podem piorar até 8 dias após o início do tratamento e, geralmente, desaparecem 2 a 3 semanas após o fim do tratamento. Contacte o seu médico caso estes efeitos indesejáveis se agravem.

Os efeitos indesejáveis mais frequentes na área tratada:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- vermelhidão (eritema)
- descamação da pele (esfoliação)
- crostas (formação de crostas)
- inchaço
- perda da camada superior da pele (erosão, úlcera)

Outros efeitos indesejáveis possíveis na área tratada:

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- dor (sensação de sensibilidade, picada ou ardor)
- comichão (prurido)
- bolhas (vesículas, pústulas)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Klisyri

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não refrigerar ou congelar.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Apenas para uma única administração. Não reutilize as saquetas após a sua abertura.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Klisyri

- A substância ativa é a tirbanibulina. Cada saqueta contém 2,5 mg de tirbanibulina em 250 mg de pomada. Cada grama de pomada contém 10 mg de tirbanibulina.
- Os outros componentes são propilenoglicol e monoestearato de glicerol 40-55.

Qual o aspeto de Klisyri e conteúdo da embalagem

Cada saqueta de Klisyri contém 250 mg de pomada branca a esbranquiçada.

Cada embalagem contém 5 saquetas de polietileno/folha de alumínio.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

Almirall Hermal GmbH
Scholtzstrasse 3
21465 Reinbek
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

**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**

Italia
Almirall SpA
Tel.: +39 02 346181

Almirall, S.A.
Тел./ Tel/ Τηλ: +34 93 291 30 00

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

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

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

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

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

Nederland
Almirall B.V.
Tel: +31 (0) 30 711 15 10

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

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

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.