ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Klisyri 10 mg/g unguent

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare gram de unguent conține tirbanibulină 10 mg.
Fiecare pliculeț conține tirbanibulină 2,5 mg în 250 mg de unguent.

Excipienți cu efect cunoscut
Propilenglicol 890 mg/g de unguent

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Unguent.
Unguent de culoare albă până la aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Klisyri este indicat pentru tratamentul local al keratozei actinice non-hiperkeratotice, non-hipertrofice (grad Olsen 1) de la nivelul feței și al scalpului la adulți.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Unguentul cu tirbanibulină trebuie aplicat pe zona afectată de la nivelul feței sau scalpului o dată pe zi pentru un ciclu de tratament de 5 zile consecutiv. Trebuie aplicat un strat subțire de unguent pentru a acoperi zona de tratament de până la 25 cm^2.

Dacă se omite o doză, pacientul trebuie să aplice unguentul cât de repede își aduce aminte și apoi, acesta trebuie să continue conform schemei obișnuite. Cu toate acestea, unguentul nu trebuie aplicat mai mult de o dată pe zi.

Unguentul cu tirbanibulină nu trebuie aplicat înainte de vindecarea pielii în urma tratamentului anterior cu orice alt medicament, procedură medicală sau prin tratament chirurgical și nu trebuie aplicat pe plăgi deschise sau pe pielea cu escoriații (vezi pct. 4.4).

Efectul terapeutic poate fi evaluat la aproximativ 8 săptămâni după inițierea tratamentului. Dacă zona tratată nu prezintă un grad complet de curățare la examenul de control, după aproximativ 8 săptămâni de la inițierea ciclului de tratament sau ulterior, tratamentul trebuie reevaluat și trebuie reconsiderată abordarea terapeutică.

Nu sunt disponibile date clinice privind tratamentul pentru mai mult de 1 regim de tratament de 5 zile consecutive (vezi pct. 4.4). Dacă apare recidiva sau se dezvoltă leziuni noi în zona de tratament, trebuie luate în considerare alte opțiuni de tratament.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică sau renală

Tirbanibulina nu a fost studiată la pacienți cu afecțiuni renale sau hepatice. Pe baza studiilor clinice de farmacologie și *in vitro*, nu sunt necesare ajustări ale dozei (vezi pct. 5.2).

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.1).

Copii și adolescenți

Klisyri nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți în indicația de keratoză actinică.

Mod de administrare

Unguentul cu tirbanibulină este strict pentru uz extern. Trebuie evitat contactul cu ochii, buzele și interiorul nărilor sau urechilor.

Fiecare pliculeț este strict de unică folosință și trebuie eliminat după utilizare (vezi pct. 6.6).

Tratamentul trebuie inițiat și monitorizat de către un medic.

Înainte de a aplica tirbanibulina, pacienții trebuie să spele zona de tratament cu săpun neutru și apă și să o usuce. Trebuie să utilizați o parte din unguentul din plicul de unică folosință prin stoarcerea acestuia pe deget și să aplicați un strat uniform pe întreaga zonă de tratament de până la maxim 25 cm^2.

Unguentul trebuie aplicat la aproximativ aceeași oră în fiecare zi. Zona tratată nu trebuie acoperită cu pansamente sau bandaje ocluzive. Spălarea și atingerea zonei tratate trebuie evitate timp de aproximativ 8 ore după aplicarea tirbanibulinei. După această perioadă, zona tratată poate fi spălată cu săpun neutru și apă.

Mâinile trebuie spălate cu săpun și apă înainte și imediat după aplicarea unguentului.

Unguentul cu tirbanibulină este indicat aplicării pe față sau pe scalp. Pentru informații despre calea de administrare incorectă, vezi pct. 4.4.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Mod de administrare incorect

Trebuie evitat contactul cu ochii. Unguentul cu tirbanibulină poate cauza iritația ochillor. În eventualitatea unui contact accidental cu ochii, ochii trebuie clătiți imediat cu cantități mari de apă, iar pacientul trebuie să solicite asistență medicală cât mai curând posibil.

Unguentul cu tirbanibulină nu trebuie înghițit. Dacă survine ingestia accidentală, pacientul trebuie să bea multă apă și să solicite asistență medicală.

Unguentul cu tirbanibulină nu trebuie aplicat în interiorul nărilor, al urechilor sau pe buze.

Aplicarea unguentului cu tirbanibulină nu este recomandată înainte de vindecarea pielii în urma tratamentului anterior cu orice alt medicament, procedură medicală sau prin tratament chirurgical și nu trebuie aplicat pe plăgi deschise sau pe pielea cu escoriații (vezi pct. 4.2).

Reacții cutanate locale

Reacțiile cutanate locale în zona tratată, inclusiv eritem, exfoliere/descuamare, formare de cruste, tumefiere, eroziune/ulcerație și formarea de vezicule/pustule pot apărea după aplicarea topică a unguentului cu tirbanibulină (vezi pct. 4.8). Efectul tratamentului poate să nu fie evaluat corespunzător până ce reacțiile cutanate locale nu dispar.

Expunerea la soare

Din cauza naturii afecțiunii, expunerea excesivă la lumina solară (incluzând lămpi și paturi de bronzat) trebuie evitată sau redusă la minim.

Pacienți imunocompromiși

Unguentul cu tirbanibulină trebuie utilizat cu prudență la pacienții imunocompromiși.

Risc de progresie la cancer de piele

Modificările aspectului keratozei actinice pot sugera progresia către carcinom invaziv cu celule scuamoase. Leziunile atipice din punct de vedere clinic pentru keratoza actinică sau suspecte pentru malignitate trebuie abordate terapeutic adecvat.

Propilenglicol

Propilenglicolul poate determina iritația pielii.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

Având în vedere modul de administrare (topic), durata scurtă a administrării (5 zile), expunerea sistemică scăzută (C_{max} mediu subnanomolar) și datele *in vitro*, riscul potențial de interacțiune cu unguentul cu tirbanibulină la expunerea clinică maximă este scăzut.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea tirbanibulinei la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Unguentul cu tirbanibulină nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri de contracepție.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă tirbanibulina/metaboliții acesteia se excretă în laptele uman.

Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari.

Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu unguent cu tirbanibulină având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Pe baza experienței la om, nu sunt disponibile date privind efectul unguentului cu tirbanibulină asupra fertilității. În cadrul unui studiu non-clinic privind fertilitatea și dezvoltarea embrionară precoce la șobolani, au apărut modificări care indică apariția toxicității asupra fertilității la masculi (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Unguentul cu tirbanibulină nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse raportate sunt reacțiile cutanate. Reacțiile cutanate locale au inclus eritemul (91%), exfolierea/descuamarea (82%), formarea de cruste (46%), tumefierea (39%), eroziunea/ulcerația (12%) și vezicularea/pustulele (8%) în zona de aplicare. Mai mult, au fost raportate pruritul (9,1%) și durerea (9,9%) la locul de aplicare în zona de tratament.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Tabelul 1 prezintă reacțiile adverse care au fost raportate în cadrul studiilor clinice. Frecvența reacțiilor adverse este definită cu ajutorul următoarei convenții: foarte frecvente (≥1/10); frecvente (≥1/100 și <1/10); mai puțin frecvente (≥1/1000 și <1/100); rare (≥1/10000 și <1/1000); foarte rare (<1/10000) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 1: Reacții adverse

Clasificare pe aparate, sisteme și organe MedDRA	**Termen preferat**	**Frecvență**
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Eritem la locul de aplicare	Foarte frecvente
	Exfoliere la locul de aplicare (exfoliere și descuamare)	Foarte frecvente
	Crustă la locul de aplicare	Foarte frecvente
	Tumefiere la locul de aplicare	Foarte frecvente
	Eroziune la locul de aplicare (include ulcerația)	Foarte frecvente
	Durere la locul aplicării[a]	Frecvente
	Prurit la locul de aplicare	Frecvente
	Vezicule la locul de aplicare (includ pustule)	Frecvente

a) Durerea la locul de aplicare include durere, sensibilitate, înțepături și senzația de arsură la locul de aplicare.

Descrierea altor reacții adverse selectate

Reacții cutanate locale
Majoritatea reacțiilor cutanate locale au fost temporare și ușoare până la moderate în ceea ce privește severitatea. După aplicarea unguentului cu tirbanibulină, incidențele reacțiilor cutanate locale cu un grad de severitate mai mare față de intrarea în studiu au fost eritemul (91%), exfolierea/descuamarea (82%), formarea de cruste (46%), tumefierea (39%), eroziunea/ulcerația (12%) și vezicularea/pustulele

(8%). Reacțiile cutanate locale severe au apărut la o rată globală de incidență de 13%. Reacțiile cutanate locale severe care au apărut la o rată de incidență >1% au fost: exfolierea/descuamarea (9%), eritemul (6%) și crusta (2%). Niciuna dintre reacțiile cutanate locale nu a necesitat tratament.

În general, reacțiile cutanate locale au atins gradul maxim după 8 zile de la începerea tratamentului și, de obicei, s-au rezolvat în 2 până la 3 săptămâni după încheierea tratamentului cu unguentul cu tirbanibulină.

Prurit și durere la locul de aplicare
Evenimentele de prurit și durere la locul de aplicare au fost de severitate ușoară până la moderată, de natură tranzitorie (manifestându-se mai ales în primele 10 zile de la începerea tratamentului), iar majoritatea nu au necesitat tratament.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate
Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Supradozajul după aplicarea topică a unguentului cu tirbanibulină poate cauza o creștere a incidenței și a severității reacțiilor cutanate locale. Nu se preconizează simptome sistemice după aplicarea topică a unguentului cu tirbanibulină, din cauza absorbției sistemice reduse a tirbanibulinei. Gestionarea supradozajului constă în tratamentul simptomelor clinice.

Pentru informații privind modurile de administrare incorecte, consultați pct. 4.4.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antibiotice și chimioterapice pentru uz dermatologic, alte chimioterapice, codul ATC: D06BX03

Mecanism de acțiune

Tirbanibulina întrerupe microtubulii prin legarea directă la tubulină, care induce oprirea ciclului celular și moarte pe cale apoptotică al celulelor proliferante și este asociată cu întreruperea semnalizării tirozin-kinazei Src.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea și siguranța tirbanibulinei aplicate pe față sau scalp timp de 5 zile consecutive au fost studiate în cadrul a 2 studii pivot, randomizate, în regim dublu-orb, controlate cu substanță vehicul, de Fază III (KX01-AK-003 și KX01-AK-004), care au inclus 702 pacienți adulți (353 de pacienți tratați cu tirbanibulină și 349 de pacienți tratați cu substanța vehicul).

Pacienții au prezentat 4 până la 8 leziuni de keratoză actinică clinice uzuale, vizibile, discrete, non-hiperkeratotice, non-hipertrofice într-o zonă de tratament continuu de 25 cm^2 pe față sau pe scalp. În fiecare zi de dozare programată, unguentul a fost aplicat pe întreaga zonă de tratament. În grupul cu tirbanibulină, vârsta medie a fost de 69 de ani (interval între 46 și 90 de ani), iar 96% dintre pacienți au avut leziuni cutanate Fitzpatrick de tip I, II sau III. Eficacitatea, măsurată ca rată de vindecare completă (criteriu final de evaluare primar) sau parțială a fost evaluată în ziua 57.

În ziua 57, pacienții tratați cu tirbanibulină au prezentat rate de vindecare completă sau parțială semnificativ mai mari față de pacienții tratați cu substanța vehicul (p<0,0001) (vezi Tabelul 2). Eficacitatea a fost mai mică pentru leziunile scalpului comparativ cu leziunile faciale, deși totuși semnificativă statistic (vezi Tabelul 3).

Tabelul 2: Ratele de vindecare completă sau parțială în ziua 57, populația ITT (date agregate KX01-AK-003 și KX01-AK-004)

	Global (față și scalp)	
	Unguent cu tirbanibulină 10 mg/g (N=353)	**Substanța vehicul (N=349)**
Rată de vindecare completă (100%)[a]	49%[c]	9%
Rată de vindecare parțială (≥75%)[b]	72%[c]	18%

ITT = cu intenție de tratament

a) Rata completă de vindecare a fost definită drept procentul de pacienți fără nicio (zero) leziune de keratoză actinică vizibilă clinic în zona de tratament.
b) Rata de vindecare parțială a fost definită drept procentul de pacienți la care 75% sau mai mult din numărul de leziuni de keratoză actinică la intrarea în studiu din zona de tratament s-au vindecat.
c) p<0,0001; în comparație cu substanța vehicul cu ajutorul ecuației Cochran-Mantel-Hansel stratificată în funcție de locație și studiu.

Tabelul 3: Ratele de vindecare completă și parțială în ziua 57 în funcție de locația anatomică, populația ITT (date agregate KX01-AK-003 și KX01-AK-004)

Locație		**Rată de vindecare completă (100%)**		**Rată de vindecare parțială (≥75%)**	
		Unguent cu tirbanibulină 10 mg/g (N=353)	**Substanța vehicul (N=349)**	**Unguent cu tirbanibulină 10 mg/g (N=353)**	**Substanța vehicul (N=349)**
Față	n/N	133/238	23/239	185/238	49/239
	%	56%	10%	78%	21%
	(IÎ 95%)	(49% - 62%)[a]	(6% - 14%)	(72% - 83%)[a]	(16% - 26%)
Scalp	n/N	41/115	7/110	70/115	14/110
	%	36%	6%	61%	13%
	(IÎ 95%)	(27% - 45%)[a]	(3% - 13%)	(51% - 70%)[a]	(7% - 20%)

IÎ=interval de încredere; ITT=cu intenție de tratament

a) p<0,0001; în comparație cu substanța vehicul cu ajutorul ecuației Cochran-Mantel-Hansel stratificată în funcție de studiu.

În cadrul studiilor individuale, ratele de vindecare totală și parțială în ziua 57 (criteriile finale de evaluare primare și secundare din aceste studii) au fost semnificativ mai mari în grupul tratat cu tirbanibulină în comparație cu substanța vehicul (p≤0,0003), atât global, cât și în funcție de locația de tratament (față sau scalp).

Eficacitate pe termen lung

În total, 204 pacienți au obținut vindecarea completă a leziunilor de keratoză actinică în zona de tratament în ziua 57 (174 tratați cu tirbanibulină și 30 tratați cu substanța vehicul) și au fost eligibili pentru o urmărire de 1 an pentru monitorizarea de siguranță și pentru a se evalua eficacitatea susținută prin evaluarea leziunilor de keratoză actinică în zona de tratament.

După un an, rata de recidivă la pacienții tratați cu tirbanibulină a fost de 73%. A existat o rată de recidivă mai mare pentru leziunile scalpului comparativ cu leziunile faciale. Dintre pacienții care au dezvoltat recidive, 86% au avut 1 sau 2 leziuni. În plus, 48% dintre pacienții care au avut recidive au

raportat cel puțin 1 leziune care nu a fost identificată la momentul tratamentului inițial (adică leziuni nou apărute clasificate drept recidive).

Riscul de progresie a carcinomului cu celule scuamoase (CCS)
Până în ziua 57, nu au existat raportări ale CCS în zona de tratament a pacienților tratați cu tirbanibulină (0 din 353 de pacienți) sau substanța vehicul (0 din 349 de pacienți). S-a raportat un CCS izolat în zona de tratament la 1 pacient după evaluarea din ziua 57; acest eveniment a fost considerat de investigator a nu fi aferent tratamentului cu tirbanibulină.

Vârstnici

Dintre 353 de pacienți tratați cu tirbanibulină în cele 2 studii de Fază III randomizate, în regim dublu-orb, controlate cu substanță vehicul desfășurate, 246 de pacienți (70%) aveau vârsta de 65 de ani sau mai mare. Nu s-au observat diferențe în ceea ce privește siguranța sau eficacitatea între pacienții mai tineri sau mai în vârstă.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Klisyri la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul keratozei actinice (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Unguentul cu tirbanibulină a fost minim absorbit la 18 pacienți cu keratoză actinică după aplicarea topică o dată pe zi timp de 5 zile consecutiv într-o zonă de 25 cm^2. Concentrațiile plasmatice de tirbanibulină au fost scăzute la starea de echilibru (concentrația maximă medie [C_{max}] de 0,258 ng/ml sau 0,598 nM și $ASC_{0\text{-}24\,h}$ de 4,09 ng·h/ml).

Distribuție

Legarea tirbanibulinei de proteinele plasmatice umane este de aproximativ 88%.

Metabolizare

In vitro, tirbanibulina este metabolizată în principal de CYP3A4 și într-o măsură mai mică de CYP2C8. Căile metabolice principale sunt reacțiile de N-debenzilare și de hidroliză. Metaboliții cei mai relevanți au fost caracterizați la pacienții cu keratoză actinică într-un studiu privind farmacocinetica utilizării maxime și au demonstrat expunere sistemică minimă.

Studiile *in vitro* au demonstrat că tirbanibulina nu inhibă sau nu induce enzimele citocromului P450 și nu este un inhibitor al transportorilor de eflux și de captare la expuneri clinice maxime.

Eliminare

Eliminarea tirbanibulinei nu a fost pe deplin caracterizată la om.

Insuficiența hepatică și renală
Nu s-au efectuat studii oficiale cu unguent cu tirbanibulină la pacienții cu insuficiențe hepatice sau renale. Datorită expunerii sistemice scăzute la tirbanibulină după aplicarea topică a unguentului cu tirbanibulină timp de 5 zile, este puțin probabil ca modificările în funcția hepatică sau renală să aibă un efect asupra eliminării tirbanibulinei. Prin urmare, nu sunt considerate necesare ajustări ale dozei (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței și toxicitatea după doze repetate. Tirbanibulina a fost o substanță care provoacă la animale sensibilizare moderată la contact, dar acest lucru nu a fost confirmat la om.

Tirbanibulina nu a fost mutagenă, dar a indus deteriorări la nivel cromozomial și al micronucleilor în cadrul studiilor de genotoxicitate. Testarea detaliată a sugerat că tirbanibulina este clastogenică/aneugenică și asociată cu un prag, sub care nu există inducerea evenimentelor genotoxice. *In vivo*, genotoxicitatea a apărut la valori plasmatice de >20 de ori mai mari față de expunerea la om în cadrul studiului de farmacocinetică cu doze maxime.
În cadrul studiilor de dezvoltare embriofetală la șobolani și iepuri, toxicitatea la embrion și făt, inclusiv malformațiile fetale, au apărut la multipli de 22 de ori și 65 de ori mai mari față de expunere la om în cadrul studiului de farmacocinetică cu doze maxime. În cadrul unui studiu de dezvoltare pre- și postnatală la șobolani, s-au observat reduceri ale fertilității și letalitate embrio-fetală crescută la puii femelelor tratate.

În cadrul unui studiu de fertilitate și dezvoltare embrionară precoce de la șobolani, au apărut reduceri ale greutății testiculelor, care au fost corelate cu număr scăzut de spermatozoizi, motilitate redusă a spermatozoizilor, incidențe crescute ale spermei cu componență anormală și incidență crescută a degenerării epiteliului seminifer, considerat a fi indicator al toxicității fertilității masculine, la multipli de 58 de ori mai mari față de expunerea la om în cadrul studiului la om al farmacocineticii utilizării maxime. Cu toate acestea, nu au existat modificări ale indicilor de împerechere sau fertilitate.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Propilen glicol
Glicerol monostearat 40-55

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la frigider sau congela.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Pliculețe cu un strat interior de polietilenă liniară de joasă densitate. Fiecare pliculeț conține 250 mg de unguent.

Pachet cu 5 pliculețe.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Pliculețele trebuie eliminate după prima utilizare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1558/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 16 iulie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente http://www.ema.europa.eu/.

ANEXA II

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Almirall Hermal GmbH
Scholtzstrasse 3
21465 Reinbek
Germania

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:
- La cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- La modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

● **Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare**

DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	**Data de finalizare**
Studiu de siguranță post-autorizare (SSPA): Pentru a investiga în continuare riscul de progresie a keratozei actinice (KA) la carcinom cu celule scuamoase (CCS) la pacienții adulți cu keratoză actinică (KA) non-hiperkeratotică, non-hipertrofică, tratați cu tirbanibulină, DAPP trebuie să desfășoare și să prezinte rezultatele studiului de fază 4, multicentric, randomizat, în regim orb pentru investigator, controlat activ, cu grupuri paralele M-14789-41, efectuat conform unui protocol agreat.	Trimestrul 4 2027

ANEXA III

ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE DE 10 mg/g DE UNGUENT

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Klisyri 10 mg/g unguent
tirbanibulină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare pliculeț conține tirbanibulină 2,5 mg în 250 mg de unguent.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Propilen glicol
Glicerol monostearat 40-55

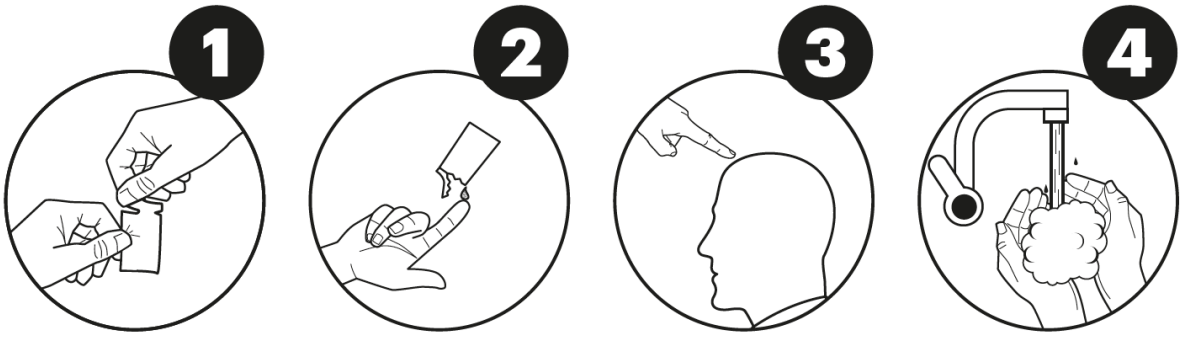
4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Unguent
5 pliculețe

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Uz cutanat
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Exclusiv de unică folosință. Aruncați pliculețul după utilizare.

A se imprima pe partea interioară a capacului cutiei:



Deschideți pliculețul
Stoarceți puțin unguent pe vârful degetului
Aplicați unguentul pe zona afectată
Spălați-vă mâinile
A se vedea prospectul pentru informații detaliate.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la frigider sau congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1558/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

klisyri

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

PLICULEȚ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Klisyri 10 mg/g unguent
tirbanibulină
Uz cutanat

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

250 mg

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Klisyri 10 mg/g unguent
tirbanibulină

▼Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.
- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Klisyri și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Klisyri
3. Cum să utilizați Klisyri
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Klisyri
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Klisyri și pentru ce se utilizează

Klisyri conține substanța activă tirbanibulină. Acesta se utilizează pentru tratamentul keratozei actinice ușoare la adulți. Keratoza actinică este o zonă aspră de piele care s-a dezvoltat la persoanele care au fost expuse la prea mult soare un timp îndelungat. Klisyri trebuie utilizat numai pentru keratoza actinică plată pe față și pe scalp.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Klisyri

Nu utilizați Klisyri
- dacă sunteți alergic la tirbanibulină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții
Înainte să utilizați Klisyri, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Nu utilizați Klisyri până când zona care va fi tratată nu s-a vindecat în urma aplicării unui medicament, procedură sau tratament chirurgical anterior. Nu aplicați Klisyri pe plăci deschise sau pe piele cu escoriații.
- Spălați-vă mâinile dacă se întâmplă să atingeți zona unde ați aplicat unguentul.
- Nu permiteți Klisyri să pătrundă în ochi. În eventualitatea unui contact accidental cu ochii, clătiți metodic ochii cu multă apă, solicitați asistență medicală cât mai curând posibil și luați cu dumneavoastră acest prospect.
- Nu aplicați unguentul intern, în interiorul nărilor, în interiorul urechii sau pe buze. Dacă unguentul atinge accidental oricare dintre aceste zone, eliminați-l prin clătire cu apă.
- Nu înghițiți acest medicament. Beți suficientă apă dacă ați înghițit accidental acest medicament, solicitați asistență medicală și luați cu dumneavoastră acest prospect.

- Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți probleme cu sistemul imunitar.
- Fiți atent în ceea ce privește apariția unor leziuni solzoase roșii, deschise, dureroase și umflături ridicate sau de genul negilor în jurul zonei de tratament. Dacă observați vreuna, discutați imediat cu medicul dumneavoastră.
- După ce utilizați Klisyri, evitați activitățile care pot cauza transpirația excesivă și evitați expunerea la lumină cât mai mult posibil (inclusiv lămpile solare și paturile de bronzat). Când sunteți în aer liber, purtați haine de protecție și pălărie.
- Nu acoperiți zona tratată cu bandaje după ce utilizați Klisyri.
- Nu aplicați mai mult unguent decât v-a indicat medicul dumneavoastră.
- Nu aplicați unguent mai mult de o dată pe zi.
- Nu lăsați alte persoane sau animale de companie să vă atingă zona tratată timp de aproximativ 8 ore după aplicarea unguentului. Dacă zona tratată atinge zona de contact de pe altă persoană sau animalul de companie, acestea trebuie spălate.
- Contactați medicul dumneavoastră dacă manifestați reacții cutanate la acest medicament în zona tratată, care se agravează (vezi pct. 4).

Copii și adolescenți
Nu dați acest medicament copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani, deoarece aceștia nu fac keratoză actinică.

Klisyri împreună cu alte medicamente
Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Dacă anterior ați folosit Klisyri sau medicamente similare, spuneți medicului înainte de a începe tratamentul.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea
Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Klisyri nu trebuie utilizat în timpul sarcinii.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor
Nu se estimează că acest medicament are efecte asupra capacității dumneavoastră de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Klisyri conține propilenglicol
Propilenglicolul poate determina iritația pielii.

3. Cum să utilizați Klisyri

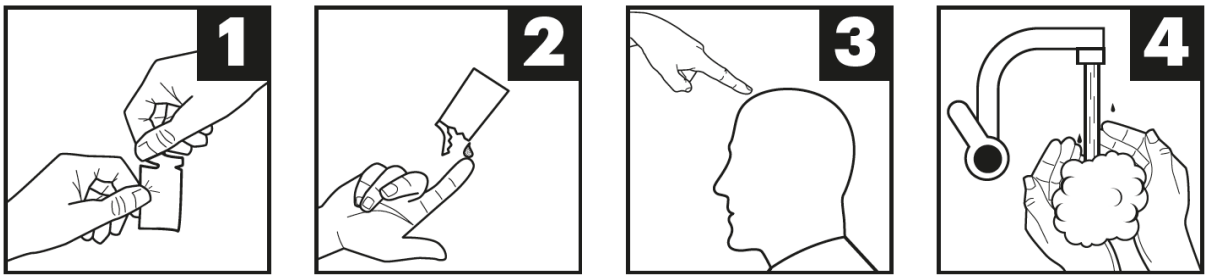
Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul. Discutați cu medicul sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Acest medicament este conceput să trateze o suprafață de până la 25 cm^2 timp de un singur regim de tratament cu durata de cinci zile. Dacă zona tratată nu prezintă vindecare completă la aproximativ 8 săptămâni după începerea ciclului de tratament sau dacă apar leziuni noi în zona de tratament, tratamentul trebuie reconsiderat de către medicul dumneavoastră și trebuie avute în vedere alte opțiuni de tratament.

Aplicați un strat subțire de Klisyri pe zona afectată pe față sau pe scalp o dată pe zi timp de 5 zile consecutiv. Un pliculeț conține suficient unguent pentru a acoperi zona de tratament. Nu păstrați pliculețul deschis pentru a-l utiliza în altă zi, chiar dacă încă a mai rămas unguent în acesta.

Instrucțiuni de aplicare:
1. Spălați-vă mâinile cu săpun și apă înainte de a aplica unguentul.
2. Spălați zona afectată cu săpun neutru și apă și uscați-o delicat.

3. Deschideți un pliculeț nou de fiecare dată când aplicați acest medicament.
4. Deschideți pliculețul de-a lungul liniei perforate (Figura 1).
5. Stoarceți puțin unguent pe vârful degetului (Figura 2).
6. Aplicați un strat subțire de unguent uniform pe întreaga zonă afectată (Figura 3).
7. Spălați-vă mâinile cu săpun și apă imediat după aplicarea unguentului (Figura 4).
8. Nu spălați sau nu atingeți zona tratată timp de aproximativ 8 ore. După această perioadă, zona tratată poate fi spălată cu săpun neutru și apă.
9. Nu acoperiți zona tratată cu bandaje după ce ați aplicat Klisyri.
10. Repetați pașii de mai sus pentru fiecare zi de tratament la aproximativ aceeași oră din zi.



Dacă utilizați mai mult Klisyri decât trebuie
Spălați zona tratată cu săpun neutru și apă. Vă rugăm să contactați medicul dumneavoastră sau farmacistul dacă aveți reacții cutanate severe.

Dacă uitați să luați Klisyri
Dacă omiteți o doză, aplicați unguentul cât de curând vă amintiți și apoi continuați-vă programul normal. Nu aplicați unguentul mai mult de o dată pe zi.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

După utilizarea acestui medicament, puteți manifesta reacții adverse pe piele, în locul unde aplicați unguentul. Aceste reacții adverse se pot agrava timp de până la 8 zile după ce inițiați tratamentul și, de regulă, acestea dispar în decurs de 2 până la 3 săptămâni după finalizarea tratamentului. Contactați medicul dumneavoastră dacă aceste reacții adverse se agravează.

Cele mai frecvente reacții adverse în zona tratată:

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)
- înroșire (eritem)
- descuamarea pielii (exfoliere)
- coji (cruste)
- umflare
- pierderea stratului superior al pielii (eroziune, ulcerație)

Alte reacții adverse posibile în zona tratată:

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)
- durere (sensibilitate, senzație de înțepătură sau arsură)
- mâncărime (prurit)
- bășici (vezicule, pustule)

Raportarea reacțiilor adverse
Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Klisyri

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

A nu se păstra la frigider sau congela.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe etichetă după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Exclusiv de unică folosință. A nu se reutiliza pliculețele după deschidere.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Klisyri
- Substanța activă este tirbanibulina. Fiecare pliculeț conține 2,5 mg de tirbanibulină în 250 mg de unguent. Fiecare gram de unguent conține 10 mg de tirbanibulină.
- Celelalte ingrediente sunt propilen glicol și glicerol monostearat 40-55.

Cum arată Klisyri și conținutul ambalajului
Fiecare pliculeț de Klisyri conține 250 mg de unguent alb până la aproape alb.
Fiecare cutie conține 5 pliculețe din aluminiu/polietilenă.

Deținătorul autorizației de punere pe piață
Almirall, S.A.
Ronda General Mitre, 151
08022 Barcelona
Spania

Fabricantul
Almirall Hermal GmbH
Scholtzstrasse 3
21465 Reinbek
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

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

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

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: http://www.ema.europa.eu/.