PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Klisyri 10 mg/g masť

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden gram masti obsahuje 10 mg tirbanibulínu.
Jedno vrecko obsahuje 2,5 mg tirbanibulínu v 250 mg masti.

Pomocné látky so známym účinkom:
propylénglykol 890 mg/g masti

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Masť.
Biela až sivobiela masť.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Klisyri je indikovaný dospelým na lokálnu liečbu nehyperkeratonickej, nehypertrofickej aktinickej keratózy (1. stupeň na Olsenovej škále) tváre alebo pokožky hlavy.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Tirbanibulínová masť sa používa na postihnuté plochy tváre alebo pokožky hlavy jedenkrát denne v rámci jedného liečebného cyklu, ktorý tvorí 5 po sebe nasledujúcich dní. Tenká vrstva masti sa má použiť tak, aby bola pokrytá ošetrovaná oblasť až do 25 cm^2.

Ak došlo k vynechaniu dávky, pacient si má masť naniesť hneď, ako si spomenie, a potom pokračovať v plánovanom režime. Masť sa však nemá nanášať viac ako jedenkrát denne.

Tirbanibulínová masť sa nemá používať až kým sa pokožka nezahojí po predchádzajúcej liečbe akýmkoľvek iným liekom, po zákroku či chirurgickom ošetrení a nesmie sa používať na otvorené rany ani porušenú pokožku (pozri časť 4.4).

Liečebný účinok je možné vyhodnotiť približne 8 týždňov po začiatku liečby. Ak ošetrovaná oblasť pri kontrolnom vyšetrení približne 8 týždňov po začatí liečebného cyklu alebo neskôr nevykazuje úplne vyčistenie, liečbu je potrebné prehodnotiť a znova zvážiť.

Nie sú dostupné žiadne klinické údaje o liečbe trvajúcej dlhšie ako 1 liečebný cyklus trvajúci 5 po sebe nasledujúcich dní (pozri časť 4.4). Ak dôjde k recidíve alebo sa v ošetrovanej oblasti objavia nové lézie, je potrebné zvážiť ďalšie možnosti liečby.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie pečene alebo obličiek

Tirbanibulín sa u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo obličiek neskúmal. Na základe klinickej farmakológie a štúdií *in vitro*, nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).

Staršia populácia

Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky (pozri časť 5.1).

Pediatrická populácia

Používanie Klisyri u pediatrickej populácie na indikáciu aktinickej keratózy nie je relevantné.

Spôsob podávania

Tirbanibulínová masť je určená iba na vonkajšie použitie. Je potrebné vyhnúť sa kontaktu s očami, perami, vnútrom nosovej dutiny a vnútornou časťou uší.

Každé vrecko je iba na jednorazové použitie a po použití sa má zlikvidovať (pozri časť 6.6).

Liečbu má začať a monitorovať lekár.

Pred nanesením tirbanibulínu si pacienti majú liečenú plochu umyť jemným mydlom a vodou a usušiť ju. Na špičku prsta sa z vrecka na jedno použitie vytlačí malé množstvo masti a na celú liečenú plochu alebo maximálnu ošetrovanú oblasť 25 cm^2 sa rovnomerne nanesie tenká vrstva.

Masť je potrebné použiť každý deň približne v rovnakom čase. Ošetrovaná oblasť sa nemá žiadnym spôsobom obväzovať ani inak prekrývať. Po nanesení tirbanibulínu je potrebné približne na 8 hodín zamedziť oplachovaniu a dotýkaniu sa ošetrovanej oblasti. Po uplynutí tohto času možno ošetrovanú oblasť umyť jemným mydlom a vodou.

Pred a hneď po nanesení masti je potrebné umyť si ruky mydlom a vodou.

Tirbanibulínová masť slúži na nanesenie na tvár alebo pokožku hlavy. Pre informácie o nesprávnom spôsobe podávania pozri časť 4.4.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Nesprávne spôsoby podávania

Je potrebné zamedziť kontaktu s očami. Tirbanibulínová masť môže spôsobiť podráždenie očí.
V prípade náhodného kontaktu s očami je potrebné ich okamžite vypláchnuť veľkým množstvom vody a pacient má bezodkladne vyhľadať lekársku pomoc.

Tirbanibulínová masť sa nesmie užívať ústami. Ak dôjde k náhodnému užitiu, pacient má vypiť veľké množstvo vody a vyhľadať lekársku pomoc.

Tirbanibulínová masť sa nemôže nanášať do vnútra nosovej dutiny, do vnútornej časti uší, ani na pery.

Použitie tirbanibulínovej masti sa neodporúča až kým sa pokožka nezahojí po predchádzajúcej liečbe akýmkoľvek iným liekom, po zákroku či chirurgickom ošetrení a nesmie sa používať na otvorené rany ani porušenú pokožku, keď je narušená kožná bariéra (pozri časť 4.2).

Lokálne kožné reakcie

Po topickej aplikácii tirbanibulínovej masti sa môžu v liečenej oblasti vyskytnúť lokálne kožné reakcie, vrátane erytému, odlupovania/šupinatenia, hrubnutia kože, opuchu, erózie/tvorby vredov a tvorby pľuzgierov/pustúl (pozri časť 4.8). Účinok liečby môže byť adekvátne posúdený až po odznení lokálnych kožných reakcií.

Vystavenie slnečnému žiareniu

Vzhľadom na povahu ochorenia je potrebné vyhýbať sa nadmernému vystavovaniu sa slnečnému žiareniu (vrátane infračervených lámp a solárií) alebo ho minimalizovať.

Pacienti s poruchou imunity

Tirbanibulínová masť sa má u pacientov s poruchou imunity používať s opatrnosťou.

Riziko progresie do karcinómu kože

Zmeny vzhľadu aktinickej keratózy môžu nasvedčovať progresii do invazívneho karcinómu dlaždicových buniek. Lézie klinicky atypické pre aktinickú keratózu alebo lézie podozrivé na malignitu sa majú náležite liečiť.

Propylénglykol

Propylénglykol môže spôsobiť podráždenie kože.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

S ohľadom na spôsob podávania (topická aplikácia), krátke trvanie podávania (5 dní), nízku systémovú expozíciu (subnanomolárne stredné hodnoty C_{max}) a údaje *in vitro*, je potenciál interakcie tirbanibulínovej masti pri maximálnej klinickej expozícii nízky.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití tirbanibulínu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Tirbanibulínová masť sa neodporúča používať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu.

Dojčenie

Nie je známe, či sa tirbanibulín, prípadne jeho metabolity vylučujú do materského mlieka.

Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené.

Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť/prerušiť liečbu tirbanibulínovou masťou sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

Nie sú dostupné žiadne údaje o účinkoch tirbanibulínovej masti na fertilitu u ľudí. V predklinickej štúdii fertility a skorého embryonálneho vývinu u potkanov boli pozorované zmeny považované za ukazujúce na toxicitu na plodnosť samcov (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Tirbanibulínová masť nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky sú lokálne kožné reakcie. Lokálne kožné reakcie zahŕňali erytém (91 %), odlupovanie/šupinatenie (82 %), hrubnutie kože (46 %), opuch (39 %), eróziu/tvorbu vredov (12 %) a tvorbu pľuzgierov/pustúl (8 %) na mieste aplikácie. V ošetrovanej oblasti bolo ďalej hlásené svrbenie (9,1 %) a bolesť (9,9 %) na mieste aplikácie.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Tabuľka 1 uvádza nežiaduce reakcie hlásené v klinických štúdiách. Frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté (≥1/10), časté (≥1/100 až <1/10), menej časté (≥1/1 000 až <1/100), zriedkavé (≥1/10 000 až <1/1 000), veľmi zriedkavé (<1/10 000) a neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	**Preferovaný výraz**	**Frekvencia**
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Erytém na mieste aplikácie	Veľmi časté
	Exfoliácia na mieste aplikácie (odlupovanie/šupinatenie)	Veľmi časté
	Chrasta (hrubnutie kože) na mieste aplikácie	Veľmi časté
	Opuch na mieste aplikácie	Veľmi časté
	Erózia (vrátane vredov) na mieste aplikácie	Veľmi časté
	Bolesť na mieste aplikácie[a]	Časté
	Svrbenie na mieste aplikácie	Časté
	Pľuzgiere (vrátane pustúl) na mieste aplikácie	Časté

a.) Bolesť na mieste aplikácie zahŕňa bolesť, citlivosť, pichanie a pocit pálenia na mieste aplikácie.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Lokálne kožné reakcie
Väčšina lokálnych kožných reakcií bola prechodná a miernej až strednej závažnosti. Incidencie lokálnych kožných reakcií so závažnosťou vyššou ako východiskovou po aplikácii tirbanibulínovej masti boli erytém (91 %), odlupovanie/šupinatenie (82 %), hrubnutie kože (46 %), opuch (39 %), erózia/tvorba vredov (12 %) a tvorba pľuzgierov/pustúl (8 %). Závažné lokálne kožné reakcie sa vyskytovali s celkovou incidenciou 13 %. Závažné lokálne kožné reakcie, ktoré sa vyskytli s incidenciou > 1 % boli: odlupovanie/šupinatenie (9 %), erytém (6 %) a hrubnutie kože (2 %). Liečbu si nevyžadovala žiadna z lokálnych kožných reakcií.

Lokálne kožné reakcie väčšinou kulminovali na 8. deň od začiatku liečby a zvyčajne ustúpili do 2 až 3 týždňov po skončení liečby tirbanibulínovou masťou.

Svrbenie a bolesť na mieste aplikácie
Príhody svrbenia a bolesti na mieste aplikácie mali miernu až strednú závažnosť, prechodný charakter (zvyčajne sa vyskytli počas prvých 10 dní od začiatku liečby) a väčšina z nich si nevyžadovala liečbu.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie
Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Predávkovanie po topickej aplikácii tirbanibulínovej masti môže spôsobiť zvýšenie incidencie a závažnosti lokálnych kožných reakcií. Po topickej aplikácii tirbanibulínovej masti sa vzhľadom na nízku systémovú absorpciu tirbanibulínu neočakávajú žiadne systémové prejavy predávkovania. Liečba predávkovania má spočívať v liečbe klinických príznakov.

Informácie o nesprávnom spôsobe podávania uvádza časť 4.4.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antibiotiká a chemoterapeutiká používané v dermatológii, iné chemoterapeutiká na lokálne použitie, ATC kód: D06BX03

Mechanizmus účinku

Tirbanibulín narušuje mikrotubuly priamym naviazaním sa na tubulín, čo indukuje zastavenie bunkového cyklu a apoptickú smrť proliferujúcich buniek a je spojené s narušením signalizácie tyrozínkinázy Src.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť a bezpečnosť tirbanibulínu aplikovaného na tvár a pokožku hlavy 5 po sebe nasledujúcich dní sa skúmala v 2 pivotných randomizovaných, dvojito zaslepených, vehikulom kontrolovaných štúdiách fázy III (KX01-AK-003 a KX01-AK-004), ktorých sa zúčastnilo 702 dospelých pacientov (353 pacientov liečených tirbanibulínom a 349 pacientov liečených vehikulom).

Pacienti mali 4 až 8 klinicky typických, viditeľných, diskrétnych, nehyperkeratonických, nehypertrofických lézií aktinickej keratózy na súvislej 25 cm^2 liečenej ploche na tvári alebo pokožke hlavy. Každý plánovaný deň podávania liečby sa aplikovala masť na celú liečenú plochu. V skupine s tirbanibulínom bol priemerný vek 69 rokov (rozsah od 46 do 90 rokov) a 96 % pacientov malo typ pokožky I, II alebo III podľa Fitzpatricka. Účinnosť meraná ako miera úplného (primárny ukazovateľ) a čiastočného vyčistenia sa hodnotila v 57. deň.

V 57. deň mali pacienti liečení tirbanibulínom štatisticky významne vyššie miery úplného i čiastočného vyčistenia, v porovnaní s pacientmi liečenými vehikulom ($p < 0,0001$) (pozri tabuľku 2). Účinnosť bola nižšia pri léziách na pokožke hlavy v porovnaní s léziami na tvári, hoci stále bola štatisticky významná (pozri tabuľku 3).

Tabuľka 2: Miera úplného a čiastočného vyčistenia v 57. deň, ITT populácia (združené údaje zo štúdií KX01-AK-003 a KX01-AK-004)

	Celkovo (tvár a pokožka hlavy)	
	Tirbanibulín 10 mg/g masť (N=353)	**Vehikulum (N=349)**
Miera úplného (100 %) vyčistenia	49 %[c]	9 %
Miera čiastočného (≥ 75 %) vyčistenia[b]	72 %[c]	18 %

ITT = Intent-to-Treat (úmysel liečiť)

a) Miera úplného vyčistenia definovaná ako podiel pacientov bez (nula) klinicky viditeľných lézií aktinickej keratózy na liečenej ploche.
b) Miera čiastočného vyčistenia definovaná ako percento pacientov, u ktorých došlo k odstráneniu 75 % alebo viac z počtu východiskových lézií aktinickej keratózy na liečenej ploche.
c) p < 0,0001; v porovnaní s vehikulom podľa testu Cochran-Mantel-Hansel, stratifikácia podľa anatomického miesta a štúdie.

Tabuľka 3: Miera úplného a čiastočného vyčistenia v 57. deň podľa anatomických miest, ITT populácia (združené údaje zo štúdií KX01-AK-003 a KX01-AK-004)

Miesto		Miera úplného (100%) vyčistenia		Miera čiastočného (≥75%) vyčistenia	
		Tirbanibulín 10 mg/g masť (N=353)	**Vehikulum (N=349)**	**Tirbanibulín 10 mg/g masť (N=353)**	**Vehikulum (N=349)**
Tvár	n/N	133/238	23/239	185/238	49/239
	% (95% IS)	56 % (49 % – 62 %)[a]	10 % (6 % – 14 %)	78 % (72 % – 83 %)[a]	21 % (16 % – 26 %)
Pokožka hlavy	n/N	41/115	7/110	70/115	14/110
	% (95% IS)	36 % (27 % – 45 %)[a]	6 % (3 % – 13 %)	61 % (51 % – 70 %)[a]	13 % (7 % – 20 %)

IS = interval spoľahlivosti; ITT = Intent-to-Treat

a) p < 0,0001; v porovnaní s vehikulom podľa testu Cochran-Mantel-Hansel, stratifikácia podľa štúdie.

V jednotlivých štúdiách bola miera úplného a čiastočného vyčistenia v 57. deň (primárny a sekundárny koncový ukazovateľ týchto štúdií) štatisticky významne vyššia v skupine liečenej tirbanibulínom v porovnaní so skupinou liečenou vehikulom (p ≤ 0,0003), a to celkovo aj podľa miest liečby (tvár alebo pokožka hlavy).

Dlhodobá účinnosť
Úplné vyčistenie lézií aktinickej keratózy na liečenej ploche v 57. deň dosiahlo celkovo 204 pacientov (174 liečených tirbanibulínom a 30 liečených vehikulom). Títo pacienti splnili podmienky na 1-ročné obdobie ďalšieho sledovania zamerané na monitorovanie bezpečnosti a vyhodnotenie trvalej účinnosti hodnotením lézií aktinickej keratózy na liečenej ploche.

Po jednom roku bola miera opakovaného výskytu u pacientov liečených tirbanibulínom 73 %. V prípade lézií na skalpe bola vyššia miera recidívy v porovnaní s léziami na tvári. Z pacientov, u ktorých došlo k recidíve, malo 86 % buď 1, alebo 2 lézie. Zároveň 48 % pacientov, u ktorých došlo k recidíve, hlásilo aspoň 1 léziu, ktorá nebola identifikovaná v čase úvodnej liečby (t. j. novo sa vyskytujúce lézie započítané ako recidívy).

Riziko progresie do karcinómu dlaždicových buniek (squamous cell carcinoma, SCC)
Do 57. dňa nebol hlásený žiadny SCC na liečenej ploche u pacientov liečených tirbanibulínom (0 z 353 pacientov) ani vehikulom (0 z 349 pacientov). Jeden izolovaný SCC na liečenej ploche bol hlásený u 1 pacienta po vyhodnotení v 57. deň. Skúšajúci považoval túto udalosť za nesúvisiacu s liečbou tirbanibulínom.

Staršia populácia

Z 353 pacientov liečených tirbanibulínom v dvoch vykonaných randomizovaných, dvojito zaslepených, vehikulom kontrolovaných štúdiách fázy III malo 246 pacientov (70 %) 65 rokov alebo viac. Medzi mladšími a staršími pacientmi neboli pozorované žiadne celkové rozdiely v bezpečnosti ani účinnosti.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s masťou Klisyri pre liečbu aktinickej keratózy vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Tirbanibulínová masť sa u 18 pacientov s aktinickou keratózou po topickej aplikácii jedenkrát denne počas 5 po sebe nasledujúcich dní na ploche 25 cm^2 absorbovala minimálne. Koncentrácie tirbanibulínu v plazme boli v rovnovážnom stave nízke (priemerná maximálna koncentrácia [C_{max}] 0,258 ng/ml alebo 0,598 nM a $AUC_{0-24\,h}$ 4,09 ng·h/ml).

Distribúcia

Na proteíny ľudskej plazmy sa viaže približne 88 % tirbanibulínu.

Biotransformácia

Tirbanibulín sa *in vitro* metabolizuje najmä enzýmom CYP3A4, a v menšej miere enzýmom CYP2C8. Hlavnými metabolickými dráhami sú N-debenzylácia a hydrolýza. Najvýznamnejšie metabolity boli charakterizované u pacientov s aktinickou keratózou vo farmakokinetickej štúdii maximálneho použitia a vykazovali minimálnu systémovú expozíciu.

In vitro štúdie preukázali, že tirbanibulín neinhibuje ani neindukuje enzýmy cytochrómu P450 a pri maximálnych klinických expozíciách nie je inhibítorom efluxných ani absorpčných transportérov.

Eliminácia

Eliminácia tirbanibulínu nebola u ľudí úplne charakterizovaná.

Porucha funkcie pečene a obličiek
Neuskutočnili sa žiadne formálne štúdie tirbanibulínovej masti u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo obličiek. Vzhľadom na nízku systémovú expozíciu tirbanibulínu po topickej aplikácii tirbanibulínovej masti jedenkrát denne počas 5 dní je nepravdepodobné, že by zmeny funkcie pečene alebo obličiek mali akýkoľvek vplyv na elimináciu tirbanibulínu. Úprava dávky sa preto nepovažuje za potrebnú (pozri časť 4.2).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti a toxicity po opakovanom podávaní neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Tirbanibulín bol stredne silným kontaktným senzibilizátorom u zvierat, ale u ľudí sa to nepotvrdilo.

Tirbanibulín nebol mutagénny, v štúdiách genotoxicity však indukoval chromozómové poškodenie a vznik mikrojadier. Podrobné testovanie naznačovalo, že tirbanibulín je klastogénny/aneugenický a spája sa s prahovou hodnotou, pod ktorou nedochádza k indukcii genotoxických udalostí. *In vivo* sa

genotoxicita objavila pri plazmatických hladinách > 20-krát vyšších ako expozícia u ľudí vo farmakokinetickej štúdii maximálneho použitia.
V štúdiách embryo-fetálneho vývinu na potkanoch a králikoch sa embyonálna a fetálna toxicita, vrátane fetálnych malformácií, vyskytla pri dávkach 22-násobne a 65-násobne vyšších než bola expozícia pri maximálnom použití vo farmakokinetickej štúdii u ľudí. V štúdii prenatálneho a postnatálneho vývinu na potkanoch bola u potomkov liečených samíc pozorovaná znížená plodnosť a zvýšená embyo-fetálna letalita.

V štúdii fertility a skorého embryonálneho vývinu sa u potkanov pri dávkach 58-krát vyšších než bola expozícia pri maximálnom použití vo farmakokinetickej štúdii u ľudí vyskytlo zníženie hmotnosti semenníkov, ktoré korelovalo so zníženým počtom spermií, zníženou pohyblivosťou spermií, zvýšeným výskytom abnormálnych spermií a zvýšeným výskytom degenerácie semenotvorného epitelu, čo sa považuje za indikátor toxicity pre mužskú plodnosť. Nezistili sa však žiadne zmeny v indexoch párenia alebo plodnosti samcov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

propylénglykol
glycerol-monostearát 40-55

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Neuchovávajte v chladničke alebo mrazničke.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Vrecká s vnútornou vrstvou lineárneho polyetylénu nízkej hustoty. Každé vrecko obsahuje 250 mg masti.

Balenie obsahuje 5 vreciek.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Vrecká je potrebné po prvom použití zlikvidovať.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/21/1558/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 16. júla 2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu.

PRÍLOHA II

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

Almirall Hermal GmbH
Scholtzstrasse 3
21465 Reinbek
Nemecko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:
- Na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- Vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Povinnosť vykonať postregistračné opatrenia**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykoná tieto opatrenia:

Popis	**Termín vykonania**
Neintervenčná štúdia bezpečnosti lieku po registrácii (Post-authorisation safety study, PASS): Držiteľ rozhodnutia o registrácii má vykonať multicentrickú, randomizovanú, pre skúšajúceho zaslepenú, aktívne kontrolovanú štúdiu s paralelnými skupinami fázy 4 (M-14789-41) uskutočnenú podľa dohodnutého protokolu s cieľom ďalej skúmať riziko progresie aktinickej keratózy (AK) do karcinómu dlaždicových buniek (squamous cell carcinoma, SCC) u dospelých pacientov s nehyperkeratonickou, nehypertrofickou aktinickou keratózou (AK) liečených tirbanibulínom a predložiť jej výsledky.	2. štvrťrok 2026

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA 10 mg/g MASTI

1. NÁZOV LIEKU

Klisyri 10 mg/g masť
tirbanibulín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každé vrecko obsahuje 2,5 mg tirbanibulínu v 250 mg masti.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

propylénglykol
glycerol-monostearát 40-55

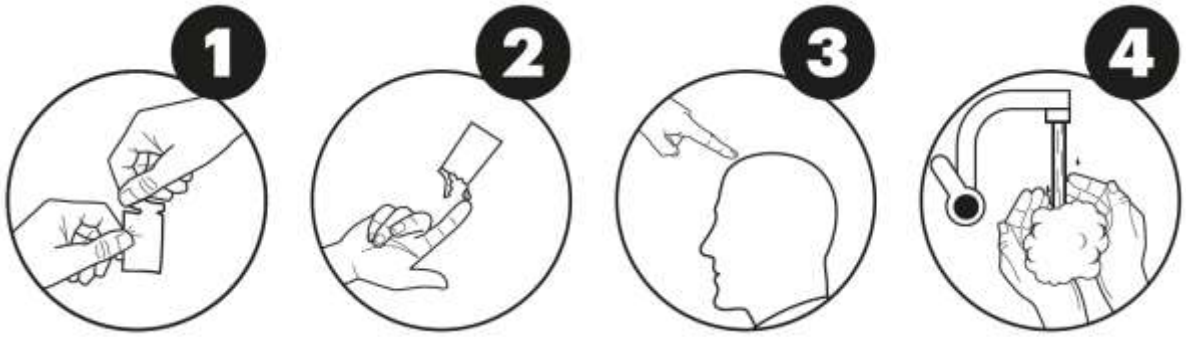
4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Masť
5 vreciek

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Dermálne použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Iba na jednorazové použitie. Po použití vrecko zlikvidujte.

Vytlačené na vnútornej strane veka škatule:



Otvorte vrecko.
Na špičku prsta si vytlačte malé množstvo masti.
Natrite masť na postihnutú oblasť.
Umyte si ruky.
Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Neuchovávajte v chladničke alebo mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/21/1558/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

klisyri

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

VRECKO

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Klisyri 10 mg/g masť
tirbanibulín
Dermálne použitie.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

250 mg

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Klisyri 10 mg/g masť
tirbanibulín

▼Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.
- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete:

1. Čo je Klisyri a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Klisyri
3. Ako používať Klisyri
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Klisyri
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Klisyri a na čo sa používa

Klisyri obsahuje liečivo tirbanibulín. Používa sa na liečbu miernej aktinickej keratózy u dospelých. Aktinická keratóza je drsná plocha pokožky vznikajúca u ľudí, ktorí boli dlho vystavení príliš veľkému množstvu slnečného žiarenia. Klisyri sa má používať iba na plochú aktinickú keratózu na tvári a pokožke hlavy.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Klisyri

Nepoužívajte Klisyri
- ak ste alergický na tirbanibulín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia
Predtým, ako začnete používať Klisyri, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Nepoužívajte Klisyri až kým sa pokožka nezahojí po akejkoľvek predchádzajúcej liečbe, zákroku či chirurgickom ošetrení. Klisyri nenatierajte na otvorené rany ani porušenú pokožku.
- Ak sa dotknete oblasti, kde ste natierali masť, umyte si ruky.
- Dbajte, aby sa Klisyri nedostal do očí. Ak sa vám náhodou dostane do oka, dôkladne si ho vypláchnite veľkým množstvom vody, čo najskôr vyhľadajte lekársku pomoc a zoberte si so sebou túto písomnú informáciu pre používateľa.
- Masť nie je určená na vnútorné použitie, nenatierajte ju do vnútra nosovej dutiny, do vnútornej časti uší, ani na pery. Ak sa masť náhodou dotkne niektorej z týchto oblastí, zmyte ju opláchnutím vodou.
- Tento liek neužívajte ústami. V prípade náhodného prehltnutia tohto lieku pite veľa vody, vyhľadajte lekársku pomoc a prineste si so sebou túto písomnú informáciu pre používateľa.

- Ak máte akékoľvek problémy s imunitným systémom, povedzte to svojmu lekárovi.
- V ošetrovanej oblasti si všímajte akékoľvek nové šupinaté červené škvrny, otvorené rany a zvýšené či bradavičnaté výrastky. Ak sa objavia, okamžite kontaktujte lekára.
- Po použití Klisyri sa vyhýbajte činnostiam, ktoré by mohli spôsobiť nadmerné potenie, a čo najviac sa vyhýbajte slnečnému žiareniu (vrátane infračervených lámp a solárií). V exteriéri noste ochranný odev a klobúk.
- Ošetrovanú oblasť po nanesení Klisyri neprekrývajte žiadnym obväzom.
- Nenanášajte viac masti, ako vám odporučil lekár.
- Masť nenanášajte viac ako jedenkrát denne.
- Iným osobám ani domácim zvieratám nedovoľte dotýkať sa ošetrovanej oblasti približne 8 hodín po nanesení masti. Ak dôjde k dotyku s ošetrovanou oblasťou, osoba si musí oblasť dotyku umyť, prípadne je potrebné umyť oblasť dotyku na domácom zvierati.
- Ak sa v ošetrovanej oblasti objavia kožné reakcie na tento liek, ktoré sú závažné, obráťte sa na svojho lekára (pozri časť 4).

Deti a dospievajúci
Tento liek sa nemá použiť u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov, pretože aktinická keratóza sa u nich nevyskytuje.

Iné lieky a Klisyri
Ak teraz používate alebo ste v poslednom čase používali, či práve budete používať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Ak ste už používali Klisyri alebo podobné lieky, povedzte to svojmu lekárovi pred začatím liečby.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť
Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete používať tento liek.
Klisyri sa nemá používať počas tehotenstva.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov
Neočakáva sa, že tento liek bude mať vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

Klisyri obsahuje propylénglykol
Propylénglykol môže spôsobiť podráždenie kože.

3. Ako používať Klisyri

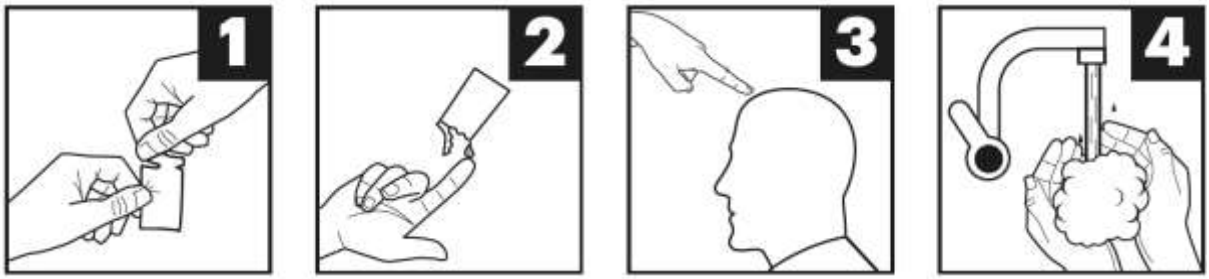
Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Tento liek je určený na liečbu oblasti až 25 cm^2 v rámci jedného liečebného cyklu trvajúceho päť dní. Ak sa približne 8 týždňov po začatí liečebného cyklu nepreukáže úplné vyliečenie liečenej oblasti alebo sa v liečenej oblasti objavia nové lézie, lekár má liečbu prehodnotiť a zvážiť iné možnosti liečby.

Na postihnutú oblasť na tvári alebo pokožke hlavy naneste tenkú vrstvu masti Klisyri jedenkrát denne, 5 po sebe nasledujúcich dní. Jedno vrecko obsahuje dostatok masti na pokrytie ošetrovanej oblasti. Otvorené vrecko si neodkladajte na použitie v iný deň, a to ani vtedy, ak ešte obsahuje nejakú masť.

Pokyny na nanesenie masti:
1. Pred nanesením masti si umyte ruky mydlom a vodou.
2. Postihnutú oblasť si umyte jemným mydlom a vodou a opatrne ju usušte.
3. Pri každom nanášaní lieku otvorte nové vrecko.
4. Vrecko otvorte pozdĺž dierkovania (obrázok 1).
5. Na špičku prsta si vytlačte malé množstvo masti (obrázok 2).

6. Na celú postihnutú oblasť rovnomerne naneste tenkú vrstvu masti (obrázok 3).
7. Ihneď po nanesení masti si umyte ruky mydlom a vodou (obrázok 4).
8. Ošetrovanú oblasť približne 8 hodín neumývajte, ani sa jej nedotýkajte. Po uplynutí tohto času môžete ošetrovanú oblasť umyť jemným mydlom a vodou.
9. Ošetrovanú oblasť po nanesení masti Klisyri neprekrývajte žiadnym obväzom.
10. Každý deň počas liečby opakujte vyššie uvedené kroky približne v rovnakom čase.



Ak použijete viac Klisyri, ako máte
Ošetrovanú oblasť umyte jemným mydlom a vodou. Ak sa u vás vyskytnú závažné kožné reakcie, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

Ak zabudnete použiť Klisyri
Ak vynecháte dávku, masť si naneste ihneď, ako si spomeniete, a potom pokračujte v naplánovanom harmonograme. Masť nenanášajte viac ako jedenkrát denne.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Po použití tohto lieku sa môžu na pokožke, na mieste, na ktoré ste naniesli masť, objaviť vedľajšie účinky. Tieto vedľajšie účinky sa môžu zhoršovať až 8 dní po začatí liečby, a zvyčajne ustúpia do 2 až 3 týždňov po ukončení liečby. Ak sa tieto vedľajšie účinky zhoršia, obráťte sa na svojho lekára.

Najčastejšie vedľajšie účinky v ošetrovanej oblasti:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)
- začervenanie (erytém)
- šupinatenie (odlupovanie) pokožky
- chrasty (hrubnutie kože)
- opuch
- strata vrchnej vrstvy pokožky (erózia, tvorba vredov)

Ďalšie možné vedľajšie účinky v ošetrovanej oblasti:

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)
- bolesť (citlivosť, pichanie alebo pocit pálenia)
- svrbenie (pruritus)
- pľuzgiere (vezikuly, pustuly)

Hlásenie vedľajších účinkov
Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie

účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Klisyri

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neuchovávajte v chladničke alebo mrazničke.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na vonkajšom obale po EXP. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Iba na jednorazové použitie. Po otvorení vrecká znovu nepoužívajte.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Klisyri obsahuje
- Liečivo je tirbanibulín. Každé vrecko obsahuje 2,5 mg tirbanibulínu v 250 mg masti. Každý gram masti obsahuje 10 mg tirbanibulínu.
- Ďalšie zložky sú propylénglykol a glykol-monostearát 40-55.

Ako vyzerá Klisyri a obsah balenia
Každé vrecko Klisyri obsahuje 250 mg bielej až sivobielej masti.
Každá škatuľka obsahuje 5 vreciek z polyetylénu/hliníkovej fólie.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii
Almirall, S.A.
Ronda General Mitre, 151
08022 Barcelona
Španielsko

Výrobca
Almirall Hermal GmbH
Scholtzstrasse 3
21465 Reinbek
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 70 00

България/ Česká republika/ Eesti/ Ελλάδα/ España/ Hrvatska/ Κύπρος/ Latvija/ Lietuva/ Magyarország/ Malta/ România/ Slovenija/ Slovenská republika
Almirall, S.A.
Тел./ Tel/ Τηλ: +34 93 291 30 00

Italia
Almirall SpA
Tel.: +39 02 346181

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

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, 1
Tél.: +33(0)1 46 46 19 20

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

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu/.